

# Benefit liečby alirokumabom u pacientky vo veľmi vysokom kardiovaskulárnom riziku

MUDr. Zuzana Polcová

Diabetologická ambulancia Žiar nad Hronom

## Úvod

1 Ateroskleroticky podmienené kardiovaskulárne ochorenia (AS KVO) predstavujú dominantnú príčinu morbidity a mortality našich pacientov,<sup>1</sup> preto je práve manažment dyslipoproteinémií ako jedného z hlavných rizík rozvoja AS KVO jednou z priorit internistických lekárskejších odborov.

Prítomnosť ochorenia diabetes mellitus (DM) vo všeobecnosti predstavuje vyše dvojnásobné riziko kardiovaskulárnych príhod nezávisle od iných rizikových faktorov.<sup>2,3</sup>

Stratifikácia kardiovaskulárneho rizika (KVR) zaraďuje pacientov s DM minimálne do stredného rizika, pričom ide o mladých pacientov s DM1T do veku 35 rokov a DM2T do veku 50 rokov s trvaním diabetu menej ako 10 rokov bez ďalších rizikových faktorov. Pri prítomnosti aspoň jedného rizikového faktora s trvaním DM vyše 10 rokov je pacient už vo vysokom KVR. V prípade veľmi vysokého KVR majú pacienti dokázané KVO AS etiológie, resp. pacienti s DM majú orgánové postihnutie alebo prítomnosť najmenej troch veľkých rizikových faktorov, resp. skoro vzniknutý DM1T s dobou trvania vyše 20 rokov. (*tab. 1*).

**Tabuľka č. 1: Stratifikácia kardiovaskulárneho rizika (upravené podľa 4)**

veľmi vysoké riziko	vysoké riziko	stredné riziko	nízke riziko
klinicky alebo zobrazovacou metódou preukázané KV-ochorenie aterosklerotickej etiológie (ASKVO): ASKVO zahŕňa predchádzajúci AKS (IM alebo nestabilnej AP), stabilnú AP, koronárnu revaskularizáciu (PCI, CABG a iné arter. revaskularizácie), CMP a TIA a ICHDK za ASKVO jednoznačne preukázané zobrazovacou metódou považujeme nález postihnutia viacerých koronárnych tepien so stenózou 2 veľkých epikardiálnych tepien > 50 %, alebo významné AS zmeny karotid detegované USG	významné zvýšenie izolovaného rizikového faktora, hlavne TC > 8 mmol/l, LDL-C > 4,9 mmol/l alebo TK ≥ 180/110 mm Hg	mladí pacienti (s DM1T do veku 35 rokov; DM2T do veku 50 rokov) s trvaním diabetu < 10 rokov, bez ďalších rizikových faktorov	vypočítané riziko fatálnej KV-prihody pomocou SCORE < 1 %
DM s orgánovým postihnutím*, alebo prítomnosť najmenej 3 veľkých RF; skoro vzniknutý DM1T s dobou trvania > 20 rokov	pacienti s FH bez ďalších veľkých rizikových faktorov	vypočítané riziko fatálnej KV-prihody pomocou SCORE ≥ 1 % a < 5 %	
CKD 4. a 5. stupňa (eGFR <30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	pacienti s DM bez orgánového poškodenia, s dobou trvania DM ≥ 10 rokov alebo s ďalším rizikovým faktorom		
vypočítané riziko fatálnej KV-prihody pomocou SCORE ≥ 10 %	CKD 2. a 3. stupňa (eGFR 30–59 l/min/1,73 m <sup>2</sup> )		
FH s ASKVO alebo aspoň jedným ďalším veľkým rizikovým faktorom	vypočítané riziko fatálnej KV-prihody pomocou SCORE ≥ 5 % a < 10 %		

2 Hladiny LDL-C by sme mali čo najviac znížiť, aby sme zabránili rozvoju KV ochorení najmä u pacientov s vysokým a veľmi vysokým KV rizikom. Pacienti zaradení do uvedených kategórií rizika by mali dosahovať nasledujúce cieľové hodnoty pre LDL-C: Pre pacientov s veľmi vysokým rizikom je cieľová hodnota LDL-C < 1,4 mmol/l a najmenej 50 % redukcia oproti východiskovým hodnotám LDL-C. U vysokorizikových pacientov je cieľ LDL-C < 1,8 mmol/l a najmenej 50 % redukcia oproti východiskovým hodnotám LDL-C. V prípade pacientov v strednom KV riziku je cieľ LDL-C < 2,6 mmol/l.

Znižovanie LDL-C je našim primárnym liečebným cieľom. V súčasnosti máme dostatok vedomostí o tom, že zníženie rizika je priamo úmerné rozsahu redukcie LDL-C. Tieto ciele posilňujú názor, že čím nižší je LDL-C, tým účinnejšia je prevencia KV ochorení u týchto vysoko rizikových pacientov.<sup>5</sup>

Vo farmakoterapii majú primárne postavenie statíny, pri nedosahovaní cieľových hladín LDL-C ich intenzifikácia a následne prechod na kombinovanú terapiu najprv s ezetimibom

a potom s iPCSK9 (inhibitor proprotein konvertáza subtilizín kexín typ 9). V prípade intolerancie statínov sa ezetimib a iPCSK9 stávajú prvou voľbou farmakologickej liečby. Odporúčania na liečbu dyslipidémií na Slovensku však iPCSK9 štandardne zaraďujú až do tretej línie liečby za statínmi a ezetimibom s nutnosťou vopred žiadať o jej schválenie, čo v praxi často znamená oneskorenie iniciácie tejto liečby.

Inhibítory PCSK9 sú inovatívnou liečbou hyper-LDL-cholesterolémie. Jedným zo zástupcov iPCSK9 je alirokumab. Je to plne humánna monoklonálna IgG1 protilátka, ktorá má vysokú afinitu a zároveň špecificitu ku PCSK9. PCSK9 svojou prítomnosťou na LDL-receptoroch na povrchu hepatocytov výrazne podporuje ich internalizáciu. Inhibícia PCSK9 je preto sprevádzaná zvýšenou expresiou LDL-receptorov, a teda zvýšeným vychytávaním LDL-častíc z krvného obehu. Výsledkom je pokles nielen LDL-cholesterolu, ale i celkového cholesterolu.

Alirokumab sa v liečbe používa ako 75 mg a 150 mg subkutánna injekcia podávaná raz za dva týždne alebo ako 300 mg subkutánna injekcia podávaná jedenkrát mesačne.

3

Podávanie iPCSK9 má za následok redukciu koncentrácií LDL-cholesterolu (LDL-C) minimálne o 50 %, ak je to jediná aplikovaná liečba. Ak je však iPCSK9 podávaný ako súčasť komplexnej liečby spolu so statínom a ezetimibom, pokles koncentrácií LDL-C môže dosiahnuť až 85 %. Výrazný pokles hladiny LDL-cholesterolu a ďalších aterogénnych lipoproteínov vplyvom iPCSK9 je preukázateľne spojený so zlepšením prognózy a so znížením rizika KV príhody, ako ukázala štúdia FOURIER u pacientov s chronickými formami aterosklerózy<sup>6</sup> a štúdia ODYSSEY OUTCOMES u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom.<sup>7</sup>

V nasledujúcej kazuistike by som rada predstavila pacientku, ktorá sa z pohľadu KV rizika nachádza v kategórii veľmi vysokého a na liečbe alirokumabom sa jej podarilo dosiahnuť pokles koncentrácií LDL-C o vyše 50 %.

## Popis kazuistiky

Ide o 57-ročnú pacientku, ktorú všeobecný lekár odoslal do diabetologickej ambulancie za účelom manažmentu hyperlipidémie. Z anamnézy je pacientka hypertonička s koronárnou chorobou srdca, paroxyzmálnou fibriláciou predsiení na antikoagulačnej liečbe, má popísanú 40 % stenózu artérie carotis interna vpravo, prekonala ischemickú cievnu mozgovú príhodu a je v sledovaní neurológa aj pre myotonickú dystrofiu. Práve táto diagnóza ju limitovala v intenzifikácii liečby statínmi. Elevovaný enzým kreatínkináza (CK) má pacientka dlhodobo popri neurologickom ochorení, podanie malých dávok statínu v minulosti viedlo k ďalšiemu vzostupu CK, preto sú statíny u pacientky kontraindikované. Pacientka rovnako netolerovala ezetimib pre dyspeptické ťažkosti. Pri prijatí pacientky do ambulantnej starostlivosti bola bez hypolipidemickej liečby, v laboratórnych parametroch sme zaznamenali vysoké hodnoty v lipidograme, konkrétne celkový cholesterol 6,68 mmol/l, LDL-C 4,20 mmol/l, HDL 2,16 mmol/l, TAG 1,72 mmol/l, mierna hepatopatia AST 1,2 ALT 1,0, CK 14  $\mu$ kat/l, FPG 7,1 mmol/l.

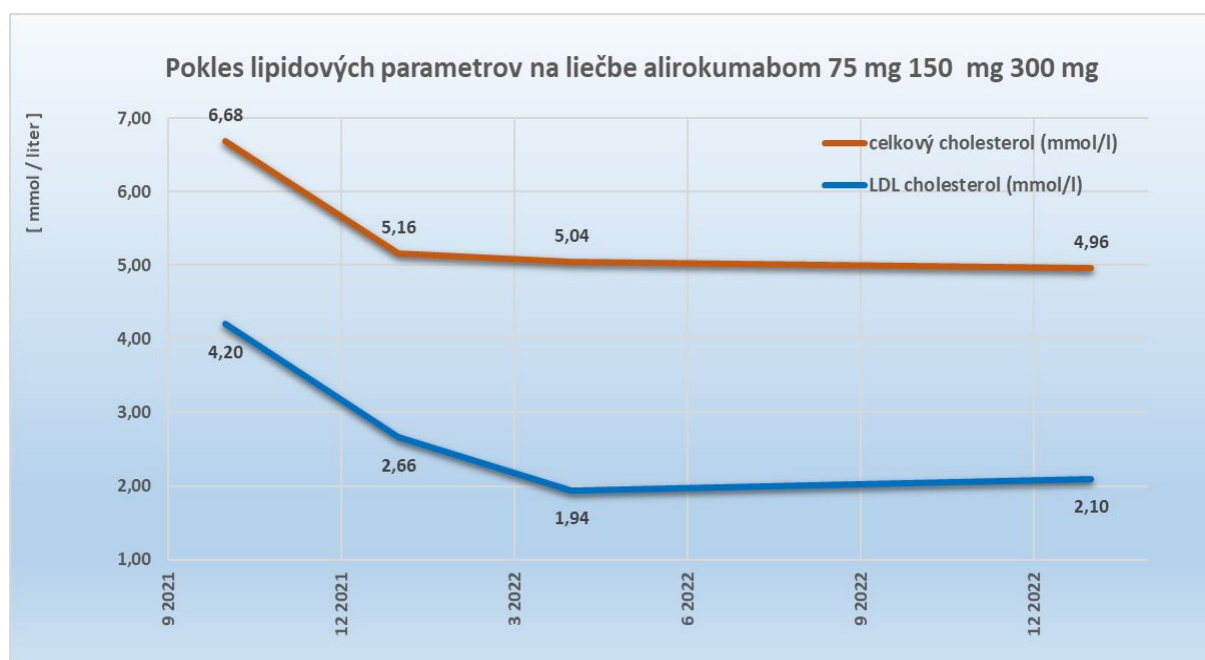
4 Opakovane sa potvrdila hyperglykémia nalačno nad 7 mmol/l, svedčiaca pre novovzniknutý diabetes mellitus, ktorý bol nastavený zatiaľ len na liečbu diabetickou diétou. Z antropometrických parametrov bola pacientka s hmotnosťou 79 kg a výškou 164 cm, body mass index v pásme nadhmotnosti.

Po vyhodnotení rizikových faktorov sa pacientka nachádzala vo veľmi vysokom kardiovaskulárnom riziku, pričom cieľové hodnoty LDL-C sú u pacientky < 1,4 mmol/l, či minimálne 50 % redukcia oproti východiskovým hodnotám LDL-C. Pacientka bola indikovaná na podávanie iPCSK9. Pacientka bola motivovaná a kompliantná aj k režimovým a diétnym opatreniam. Po predchádzajúcom schválení zdravotnou poisťovňou sme iniciovali liečbu alirokumabom v sile 75 mg 2 x za mesiac. Pacientka bola edukovaná sestrou na obsluhu pera na subkutánne podávanie alirokumabu, čo zvládla bez ťažkostí. Po úvodných dvoch mesiacoch sme zaznamenali pokles v hodnotách lipidogramu S\_CHOL 5,16 mmol/l, LDL 2,66 mmol/l, S\_HDL 2,18 mol/l, S\_TAG 2,36 mmol/l, čo predstavovalo pokles LDL o 35 % už po dvoch mesiacoch.

V nasledujúcich 7 mesiacoch sme pokračovali v sile 150 mg 2 x mesačne. Po ďalšej polročnej laboratórnej kontrole sme zaznamenali ďalšie zlepšenie výsledkov, konkrétne S\_CHOL 5,04 mmol/l, S\_LDL 1,94 mmol/l, S\_HDL 2,14 mol/l, S\_TAG 2,12, čo predstavovalo pokles LDL o vyše 50 %.

Vzhľadom na vyššie uvedené výsledky klinických štúdií sme sa rozhodli pokračovať v podávaní alirokumabu 300 mg raz mesačne. Po nasledujúcom polroku pretrvávali podobné hodnoty lipidogramu , konkrétne S\_CHOL 4,96 mmol/l, S\_LDL 2,21 mmol/l, S\_HDL 2,35 mol/l, S\_TAG 1,92 mmol/l, CK 10,57  $\mu$ kat/l pri základnom neurologickom ochorení. (*graf 1*)

**Graf č. 1:** Úprava lipidov na liečbe alirokumabom



Môžeme skonštatovať, že pacientka na monoterapii alirokumabom vzhľadom na intoleranciu statínov a ezetimibu dosiahla 50 % pokles hladín LDL-C. Pacientku sme edukovali o nutnosti pokračovať v dodržiavaní hypolipidemickej diéty, nakoľko posledný odber bol tesne po vianočných sviatkoch, keď si treba priznať, že väčšina pacientov na nejakú dobu upustí od nastavených diétnych pravidiel, a preto má daná liečba pre

pacientku potenciál ďalšieho poklesu LDL-cholesterolu a prínos v ďalšej redukcii KV rizika.

## Záver

Na záver môžem zhrnúť, že biologická liečba iPCSK9 nám poskytuje vynikajúcu možnosť efektívneho a rýchleho poklesu hladín LDL-C, a tak zníženia KV rizika našich pacientov a predĺženia ich života. Naša pacientka je s danou liečbou spokojná, podávanie liečby 1 x mesačne považuje za jednoduché a je si vedomá benefitov, ktoré jej liečba alirokumabom poskytuje.

## Literatúra

1. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. [Emerging Risk Factors Collaboration]. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375(9733): 2215–2222. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)>. Erratum in *Lancet* 2010; 376(9745): 958. Hillage, H L [corrected to Hillege, H L].
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019; 290: 140–205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>>. Erratum in Erratum to “2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk” [*Atherosclerosis* 290 (2019) 140–205]. [*Atherosclerosis*. 2020]. Corrigendum to “2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk” [*Atherosclerosis* 290 (2019) 140–205]. [*Atherosclerosis*. 2019].
5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-2472.

6. *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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>>.*
7. *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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>>.*

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