

# Šesťročná liečba alirokumabom u pacienta po infarkte myokardu s periférnym artériovým ochorením dolných končatín

*MUDr. Tomáš Forgon PhD., MPH*

*Oddelenie arytmií a koronárna jednotka Kardiocentrum Nitra*

## Abstrakt

1 Zníženie LDL-cholesterolu je primárnym liečebným cieľom u pacientov s hypercholesterolémiou a s anamnézou alebo bez anamnézy aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia. ESC/EAS guidelines (2019) odporúčajú nižšie LDL-C ciele a skoršiu intenzifikáciu liečby u pacientov s veľmi vysokým rizikom, ktorí zároveň nedosahujú ciele. Použitie PCSK9i je odporúčané na ďalšie zníženie LDL-C u pacientov s veľmi vysokým rizikom vrátane tých s ACS.

Guidelines ESC/EAS 2019 odporúčania pre veľmi vysoko rizikových pacientov s AKS:

- U všetkých pacientov s AKS bez kontraindikácie alebo definitívnej anamnézy intolerance sa odporúča začať vysokodávkovanú statínovú liečbu čo najskôr bez ohľadu na východiskové hodnoty LDL-C.
- Hladiny lipidov by mali byť prehodnotené 4 – 6 týždňov po AKS, aby sa zistilo, či bolo dosiahnuté zníženie 50 % oproti východiskovej hladine a dosiahnutá cieľová hladina LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl). V tomto čase je potrebné posúdiť bezpečnosť a prispôbiť podľa toho dávky statínovej liečby.

- Ak cieľová hladina LDL-C nie je dosiahnutá po 4 – 6 týždňoch maximálne tolerovanou dávkou statínu, odporúča sa kombinácia s ezetimibom.
- Ak cieľová hladina LDL-C nie je dosiahnutá po 4 – 6 týždňoch maximálne tolerovanou liečbou statínu s ezetimibom, odporúča sa pridať **PCSK9 inhibítor**.
- U pacientov s potvrdenou statínovou intoleranciou alebo u pacientov s kontraindikáciou statínov by mal byť zvážený ezetimib.
- U pacientov, ktorí prekonajú AKS a ktorých hladiny LDL-C nie sú na cieľových hodnotách napriek liečbe maximálne tolerovanou dávkou statínov a ezetimibu, by malo byť zvážené pridanie **PCSK9 inhibítora** včas po príhode (počas hospitalizácie pre AKS príhodu, ak je to možné).

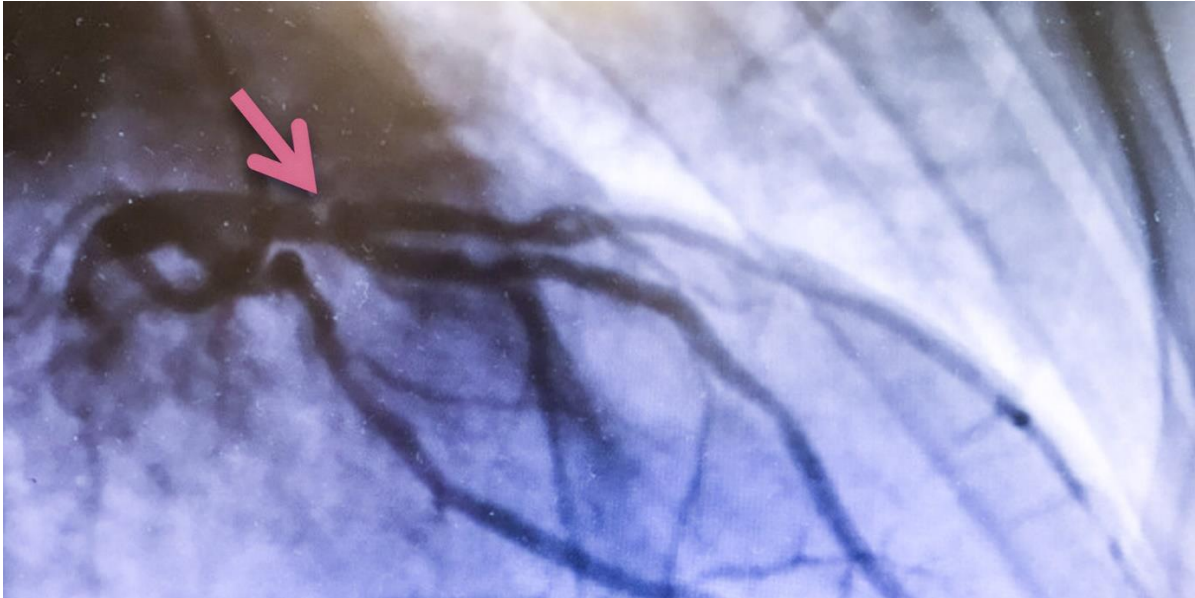
Inhibítory PCSK9 predstavujú potentnú triedu hypolipidemík, hladinu LDL-cholesterolu v sére znižujú o 50 – 60 %. Za normálnych okolností funguje odstraňovanie LDL-cholesterolu z krvi tak, že sa častica LDL-cholesterolu naviaže na LDL-receptor na povrchu hepatocytu, nato prejde komplex LDL-cholesterolu a LDL-receptora v klatrinom obalenej vezikule dovnútra hepatocytu, kde sa v lyzozóme rozpadne. LDL-receptor sa vráti do bunkovej membrány, aby sa naň mohla naviazať ďalšia častica LDL-cholesterolu. Naviazanie proteínu PCSK9 na komplex LDL-cholesterolu a LDL-receptora vedie k deštrukcii nielen LDL-cholesterolu, ale aj LDL-receptora v lyzozóme. Získanie funkcie génu PCSK9 vedie k zníženiu počtu LDL-receptorov, zníženiu metabolizmu LDL-cholesterolu a zvýšeniu hladiny LDL-cholesterolu v sére. Naopak, strata funkcie PCSK9 vedie k zvýšeniu počtu LDL-receptorov, zvýšeniu metabolizmu LDL-cholesterolu a zníženiu hladiny LDL-cholesterolu v sére.

## Úvod

55-ročný pacient s arteriálnou hypertenziou, ischemickou chorobou srdca – viaccievne postihnutie, po možnom prekonanom IM v minulosti (podľa echokg.vyšetrenia), stp. STEMI prednej steny – s riešením PCI RIA s implantáciou liekom povlečeného stentu

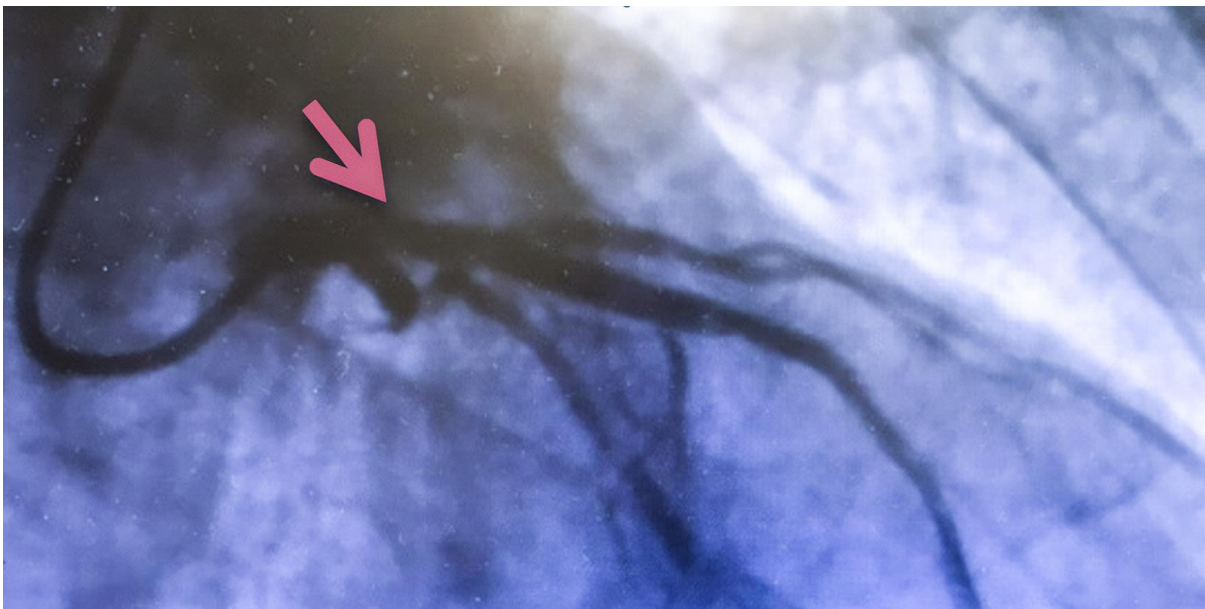
(DES), s periférnym arteriálnym ochorením dolných končatín, bilat. precip.1. sin. Rutherford 3-CTAG – stenóza a. iliaca ext. vľavo do 90 %, stenóza AFC vľavo 90 %, viacetážové stenózy AFS vľavo – stpilikof. bypassu DKK, astma bronchiale, exfajčiar.

**Obrázok 1:** Pred PCI RIA\*



3

**Obrázok 2.:** Po PCI RIA\*



### História hypolipidemickej liečby

Ide o pacienta so závažnou kombinovanou hyperlipidémiou s kompletnou intoleranciou všetkých druhov hypolipidemík – v liečbe užíval atorvastatín 80 mg (v období 6. 2. – 26. 2. 2017),

aj v nižšej dávke netoleruje pre slabosti svalov, pri kardiologickej kontrole laboratórne zvýšené hodnoty CK, preto zmena liečby – atorvastatín nahradený rosuvastatínom v dávke 20 mg (v období 14. 3. – 26. 4. 2017), avšak liečba vysadená pre myalgie, GIT ťažkosti, zvýšené hepatálne parametre a neprimerane zvýšené hodnoty CK, po vysadení statínu ústup ťažkostí, ale vzostup lipidov. Pre veľmi vysoké kardiovaskulárne riziko pacienta bola navyše 27. 2. 2017 začatá liečba ezetimibom 10 mg. Opakovane nedosiahnutie cieľových hodnôt po ezetimibe: CHOL 6,26 mmol/l, LDL 3,60 mmol/l, HDL 1,13 mol/l, TAG 3,37 mmol/l (lab. odbery zo 14. 3. 2017). Liečbu ezetimibom netoleroval rovnako pre pretrvávajúce dyspeptické ťažkosti – ezetimib vynechaný z liečby s ústupom tráviacich ťažkostí. Pac. naďalej s patologickými hladinami lipidov (výsledky lab. vyšetrení 28. 4. 2017): CHOL 7,28 mmol/l, LDL 5,02 mmol/l, HDL 1,51 mmol/l, TAG 1,65 mmol/l. Ukončenie hypolipidemickej liečby, stav hodnotený ako kompletná statínová intolerancia.

Po zhodnotení klinických symptómov, ako aj laboratórnych parametrov sa v apríli 2017 rozhodujeme pre liečbu alirokumabom sc. Vzhľadom na závažnosť vyššie uvedených diagnóz som požiadal u pacienta s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom po IM, s ICHS, s periférnym artériovým ochorením dolných končatín a závažnou hypercholesterolémiou pri intolerancii všetkých hypolipidemík revízneho lekára zdravotnej poisťovne o schválenie úhrady liečby alirokumabom v dávke 75 mg.

Indikačné kritériá splnené, pacient dodržiava správnu životosprávu, nefajčí. Revíznym lekárom schválená žiadosť prvýkrát na tri mesiace. V máji 2017 u pacienta začatá liečba alirokumab 75 mg inj. sc. à dva týždne. Po edukácii o správnej aplikácii plánovaná kontrola o tri mesiace. Po trojmesačnej liečbe v laboratórnych parametroch významný pokles lipidogramu, hepatálnych parametrov, normalizácia hodnôt CK. Pacient liečbu toleruje bez akýchkoľvek nežiaducich účinkov, CHOL 4,30 mmol/l, LDL 2,25 mmol/l, HDL 1,05 mmol/l, TAG 2,21 mmol/l (23. 1. 2018 odbery). Po trojmesačnej liečbe je 41 % pokles CHOL, 55 % pokles LDL. Vypisujeme návrh na pokračovanie liečby bez navyšovania dávky. Revíznym lekárom schválená žiadosť opakovane na šesť mesiacov. Pokračujeme v liečbe a pri plánovaných kontrolách laboratórne parametre s nasledujúcimi výsledkami:

**Tabuľka 1:** Prehľad laboratórnych parametrov pacienta v priebehu 19 mesiacov (v mmol/l)

Termín vyšetrenia	C-CHOL	LDL	HDL	TAG
07/2017	4,85	2,63	1,45	1,7
01/2018	4,3	2,25	1,05	2,21
07/2018	4,5	2,92	1,24	1,62
01/2019	3,66	2,18	1,24	1,37

V júni 2019 pri plánovanej kontrole evidujeme neoptimálne hodnoty lipidogramu, preto sa rozhodujeme pre navýšenie liečby alirokumab 150 mg inj. s. c. à dva týždne. Pacient so 100 % compliance dodržiava správnu životosprávu naďalej. Revíznym lekárom schválený návrh.

**06/2019 CHOL 4,43 mmol/l, LDL 2,71 mmol/l, HDL 1,21 mmol/l, TAG 2,78 mmol/l**

5

Po šesťmesačnej liečbe alirokumabom 150 mg inj. s. c. v laboratórnych parametroch evidujeme signifikantný pokles lipidogramu:

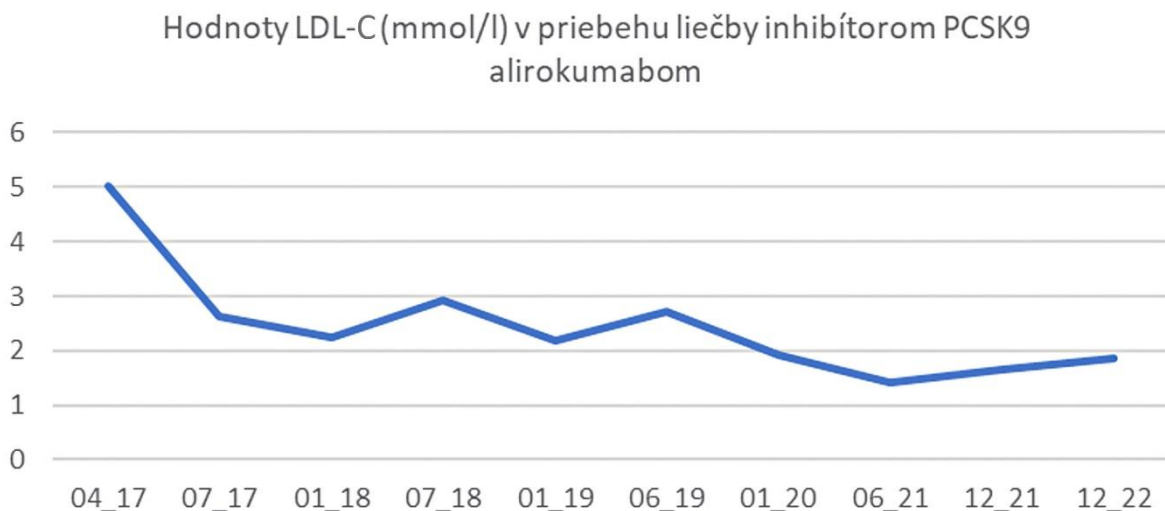
**Tabuľka 2:** Prehľad laboratórnych parametrov pacienta po šesťmesačnej liečbe alirokumabom (v mmol/l)

Termín vyšetrenia	C-CHOL	LDL	HDL	TAG
01/2020	3,47	1,93	1,21	1,29
06/2021	2,82	1,41	0,88	1,93
12/2021	2,69	1,64	0,84	1,94
12/2022	3,1	1,85	1,05	1,57

Pacient sa má veľmi dobre, vyhovuje mu injekčná forma aplikácie lieku a v decembri 2022 pre ešte lepšiu compliance pokračujeme v dávke 300 mg podávanej raz mesačne.

Hodnotenie výsledkov liečby: pacient liečbu toleruje bez akýchkoľvek nežiaducich účinkov, lipidový profil v cieľových hodnotách, hepatálny profil v norme, CK bez progresie, dobrá tolerancia lieku, 100 % compliance a spokojnosť pacienta, aktuálne liečba schválená do júla 2023.

**Graf č. 1:** Hodnoty LDL-C v priebehu liečby inhibítorom PCSK9 alirokumabom



6

## Záver

Hypolipidemická liečba v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych príhod je nutná aj u pacientov s kompletnou statínovou intoleranciou. Liečba závažnej dyslipidémie alirokumabom sa jednoznačne osvedčila, udáva nové moderné možnosti liečby tak v sekundárnej, ako i v primárnej prevencii KVS príhod. Liečba je vynikajúco tolerovaná, bez akýchkoľvek nežiaducich účinkov. Efekt liečby bol už po prvom mesiaci so významnými poklesmi lipidogramu, po troch mesiacoch pretrvával výrazný pokles LDL oproti vstupným hodnotám (pred liečbou alirokumabu) a dlhodobý efekt pretrváva aj po vyše šiestich rokoch od začatia liečby alirokumabom u popisovaného pacienta.

## Literatúra u autora

\* Snímky PCI RIA uverejnené so súhlasom KARDIOCENTRA NITRA

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