

# Alirokumab u pacientky po intervenčných výkonoch na koronárnych artériách, transkatérovom zavedení aortálnej chlopne a implantácii trvalého kardiostimulátora

*MUDr. Peter Krajčí*

*Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb Banská Bystrica*

## Abstrakt

1 Kazuistika popisuje prípad 78-ročnej pacientky so závažnou dyslipidémiou, vysokým kardiovaskulárnym (KV) rizikom, fibriláciou predsiení, po prekonanom infarkte myokardu, opakovaných perkutánných koronárnych intervenciách (PKI), po aortálnej stenóze riešenej transkatérovým zavedením biologickej aortálnej protézy (TAVI), po implantácii trvalého kardiostimulátora. Pacientka netolerovala v hypolipidemickej liečbe statíny a terapia ezetimibom bola nedostatočná. Po pridaní monoklonálnej protilátky PCSK9 inhibítora dokumentujeme priaznivý účinok liečby s dosiahnutím 56 % poklesu hodnôt lipidového profilu.

## *Kľúčové slová*

alirokumab, koronárna choroba srdca, LDL-cholesterol, PCSK9-inhibítora, perkutánná koronárna intervencia, kardiovaskulárne riziko, statínová intolerancia, TAVI, kardiostimulátor

## Úvod

Hypercholesterolémia je jedným z najvýznamnejších rizikových faktorov aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení, najmä koronárnej choroby srdca. Najefektívnejšou skupinou liekov na prevenciu kardiovaskulárnych príhod a redukciu koncentrácie LDL-cholesterolu sú statíny. Nedávno publikované údaje z reálnej klinickej praxe uvádzajú, že 42,9 – 67,0 % pacientov pred iniciáciou liečby inhibítormi PCSK9 statíny

netoleruje. Inhibítory PCSK9 sa teda stávajú dôležitou súčasťou dlhodobej liečby na zníženie koncentrácie lipidov v krvi. Podľa najnovších odporúčaní ESC/EAS pre manažment dyslipidémii z roku 2019 sú odporúčané cieľové hodnoty LDL-cholesterolu (LDL-C) u pacientov s nízkym kardiovaskulárnym rizikom < 3,0 mmol/l, u pacientov so stredným KV-rizikom < 2,6 mmol/l, u vysokorizikových pacientov LDL-C < 1,8 mmol/l, u pacientov s veľmi vysokým KV-rizikom < 1,4 mmol/l a u pacientov s opakovanou KV-príhodou do 2 rokov sa odporúča zníženie LDL-C až < 1,0 mmol/l. V posledných troch skupinách sa súčasne odporúča  $\geq 50$  % redukcia východiskovej hodnoty LDL-C. Na dosiahnutie týchto síce prísnych, ale nevyhnutných cieľov je okrem statínov, zlatého štandardu liečby hypercholesterolémie spolu s ezetimibom potrebné využiť všetky dostupné liečebné modalities vrátane PCSK9 inhibítorov (PCSK9i).<sup>1,2</sup>

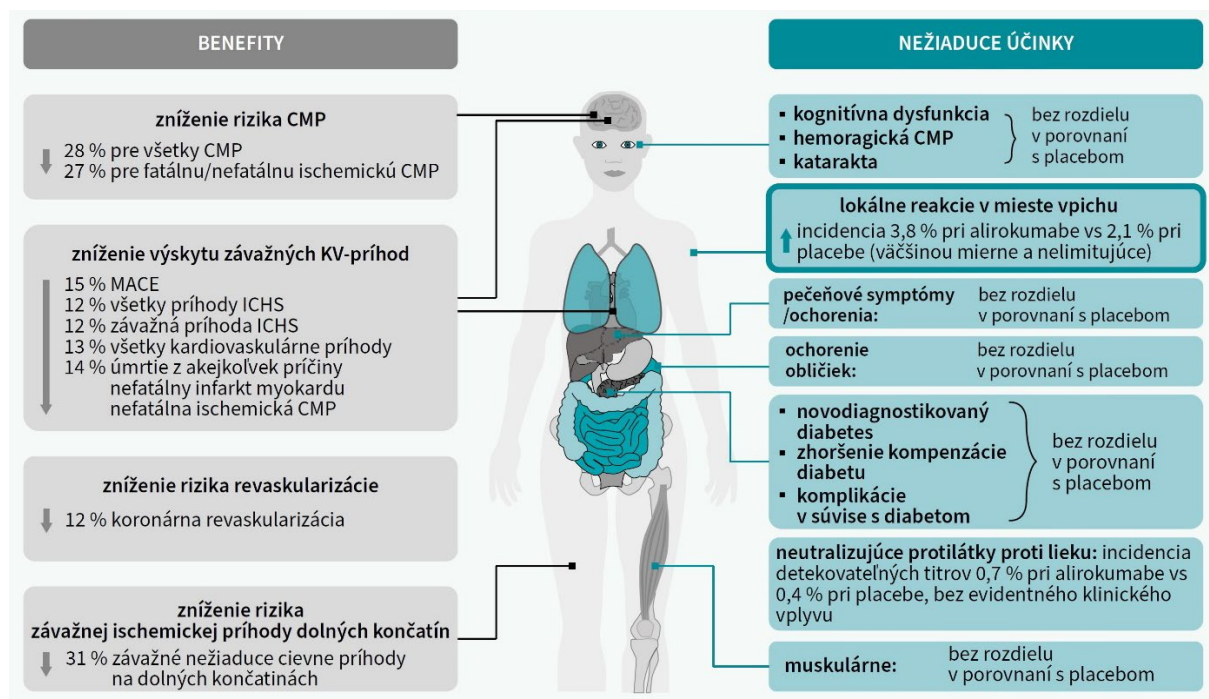
2

V štúdií ODYSSEY OUTCOMES bol posudzovaný účinok alirokumabu u pacientov po akútnom koronárnom syndróme. Bolo v nej potvrdené významné zníženie rizika KV-príhod v porovnaní s placebom, navyše bola liečba alirokumabom spojená aj s nižšou celkovou mortalitou. Alirokumab preukázal svoju efektivitu pri znižovaní koncentrácie LDL-C, pričom tento pokles bol sprevádzaný významnou 15 % redukciovou rizika závažných KV príhod – medzi ktoré zaraďujeme kardiovaskulárnu smrť, nefatálny infarkt myokardu, ischemickú cievnu mozgovú príhodu fatálnu či nefatálnu a nestabilnú anginu pectoris vyžadujúcu hospitalizáciu. Počas päťročného sledovania bol zaznamenaný pokles úmrtnosti na akútny koronárny syndróm v ramene s aktívnou liečbou alirokumabom v porovnaní s placebovou skupinou.<sup>3-4</sup>

Najaktuálnejšia subanalýza prezentovaná na poslednom kongrese Európskej kardiologickej spoločnosti v auguste 2022 si dala za cieľ zhodnotiť bezpečnosť dlhodobej liečby alirokumabom. Dlhodobá liečba bola definovaná ako obdobie trvajúce minimálne tri roky, maximálne trvanie liečby bolo 5 rokov. Štúdiová populácia pozostávala z 18 924 pacientov, z toho 8 242 pacientov (43,5 %) bolo vhodných na dlhodobú liečbu  $\geq 3$  roky, z nich 8 228 dostalo minimálne jednu dávku štúdiovej medikácie, to reprezentuje 24 610 pacientorokov sledovania, medián sledovania predstavuje obdobie 3,3 roka. Ďalších 6 651 pacientov bolo vhodných na liečbu v trvaní od 3 do 4 rokov a 1 574 v trvaní od

4 do 5 rokov. Výsledky účinnosti a bezpečnosti v tejto subanalýze boli konzistentné s dátami pôvodnej štúdie ODYSSEY OUTCOMES, celková mortalita v aktívnom ramene predstavovala 4,7 % v porovnaní s 5,9 % mortalitou placebovej skupiny, výskyt MACE predstavoval 12 % vs 14,2 %. Celkové výsledky účinnosti a bezpečnosti aliokumabu vs placebo v štúdií ODYSSEY OUTCOMES sú znázornené v *schéme č. 1.*<sup>2-5</sup>

**Schéma č. 1:** Celkové výsledky účinnosti a bezpečnosti aliokumabu vs placebo v štúdií ODYSSEY OUTCOMES



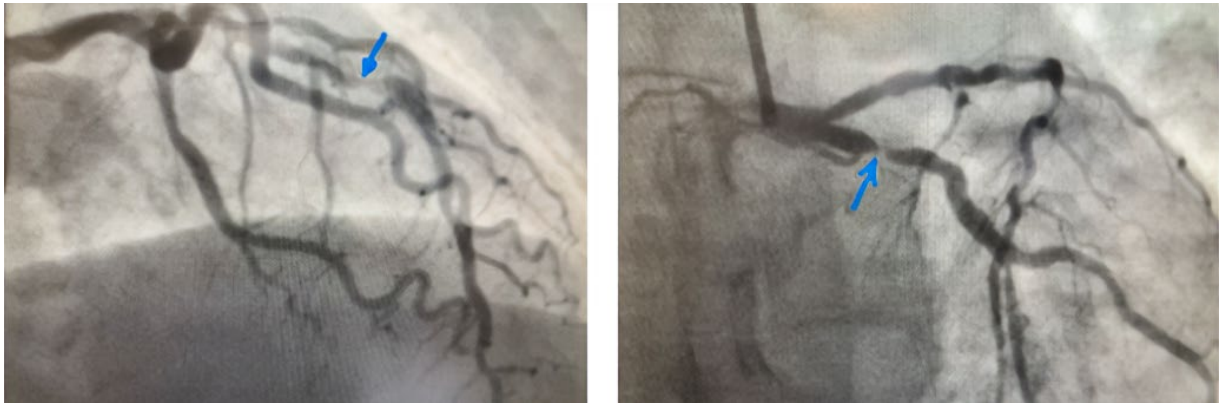
3

### Popis kazuistiky: žena, rok narodenia 1945

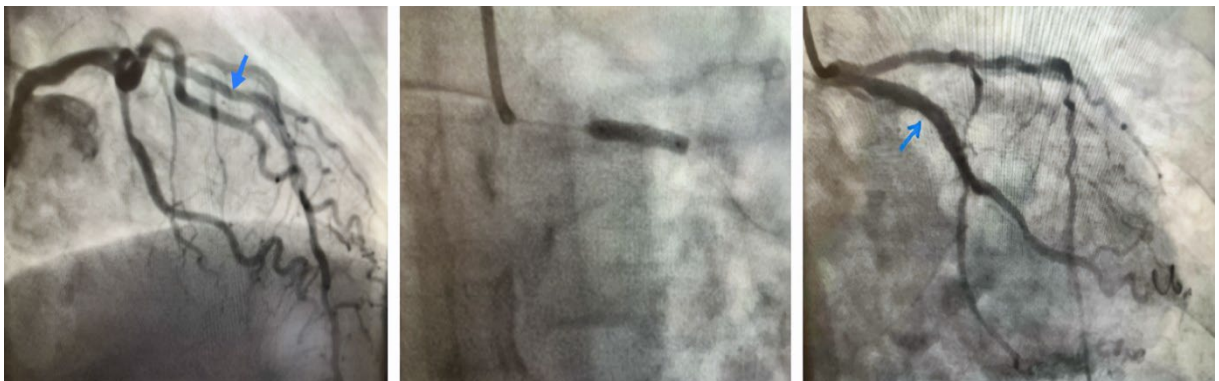
78-ročná pacientka s koronárnou chorobou srdca so symptómami anginy pectoris CCS II-III, s hypercholesterolémiou, s arteriálnou hypertenziou, diabetom mellitus 2. typu na PAD, viaccievny koronárnym postihnutím riešeným perkutánnymi intervenciami v priebehu rokov: PKI RIA (*ramus interventricularis anterior*) v 12/2012, posteriórny STEMI ošetrený PKI RCX (*ramus circumflexus*) v 9/2021 . Pre aortálnu valvulárnu stenózu bolo realizované TAVI 30. 3. 2022, pre AV blokádu III. st bol 8. 4. 2022 implantovaný trvalý DDD kardiostimulátor. V anamnéze je paroxyzmálna fibrilácia predsiení, stredne významná mitrálna regurgitácia, stp. hysterektómii a bilat. adnexektómii, stp. apendektómii, divertikulóza hrubého čreva, dyslipidémia.

Na *obr. 1 – 7* sú ilustračne znázornené postihnuté vencovité tepny pred a po koronárnych angioplastikách v rokoch 2012 až 2021 a transkatéetrová implantácia aortálnej chlopne (TAVI) v roku 2022.

*Obr. 1 – 2: Stenóza na RIA pred PCI a po implantácii stentov (r. 2012)\**

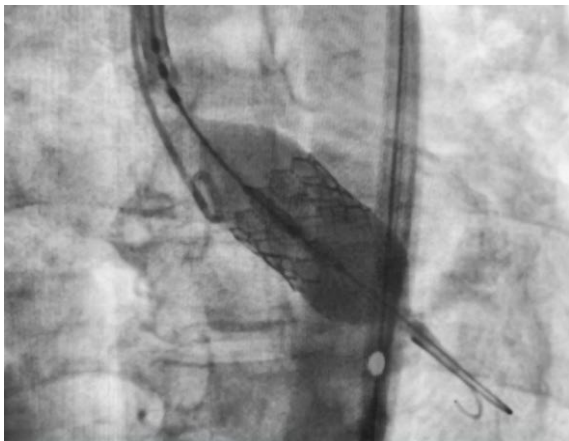


*Obr. 3 – 5: 99 % stenóza RCX, implantácia stentu do proximálneho úseku RCX, RCX po PKI (r. 2021)\**

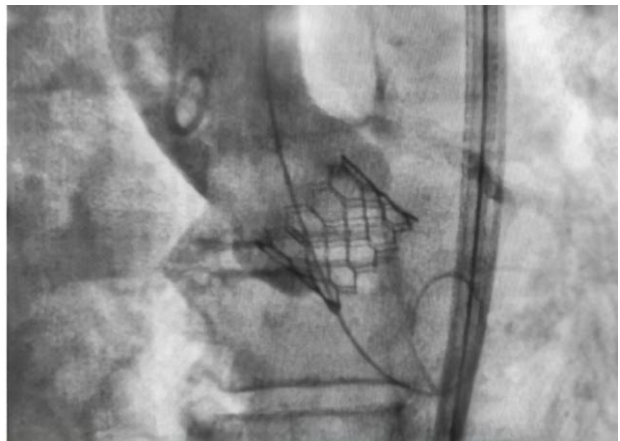


4

*Obr. 6: TAVI: implantácia biologickej aortálnej protézy (r. 2022)\**



*Obr. 7: Stav po TAVI: biologická chlopňová protéza v správnej pozícii (r. 2022)\**



## Priebeh hypolipidemickej liečby

Pacientka s koronárnou chorobou srdca, po prekonaní infarktu myokardu, s intervenciami na koronárných tepnách v priebehu rokov, s paroxyzmálnou fibriláciou predsiení, závažnou Ao stenózou riešenou transkatétrovým zavedením biologickej protézy (TAVI), po implantácii DDD kardiostimulátora pre AV blokádu III. st. bola sledovaná za účelom manažmentu závažnej dyslipidémie pri intolerancii simvastatínu a atorvastatínu s neuspokojivými hodnotami cholesterolového spektra. Pacientka bola liečená statínmi pre hypercholesterolémiu od veku 66 rokov, pre vzostup kreatínkinázy a výrazné bolesti svalov dolných končatín bola časom nastavená na monoterapiu ezetimibom v dávke 10 mg s minimálnym znížením hodnôt sérových lipidov (sprievodná medikácia: rivaroxabán, kandesartan, bisoprolol, izosorbid mononitrát, furosemid, gliklazid, kys. acetylsalicylová, metformín). Rodinná anamnéza bola pozitívna: brat prekonal infarkt myokardu riešený chirurgickou revaskularizáciou vo veku 62 rokov, matka zomrela na zlyhanie srdca. Pacientka dodržiavala diétne opatrenia, BMI 28 kg/m<sup>2</sup> – mierna nadváha. Absolvovala opakovanú edukáciu o stravovaní s obmedzením príjmu potravín so zvýšeným obsahom cholesterolu. Po nedostatočnom znížení hodnôt lipidov na liečbe monoterapiou ezetimibom sme sa rozhodli pridať intenzívnu liečbu alirokumabom v úvodnej dávke 300 mg, keďže boli splnené indikačné kritériá pre PCSK9 inhibítor pri LDL-cholesterole 3,81 mmol/l. Pacientka bola po prvotnej edukácii demo-kitom schopná si túto liečbu aplikovať samostatne v domácom prostredí – jednorazové autoinjekčné pero sa obsluhuje jednoducho a zároveň bezpečne. Pravidelne bola sledovaná, monitorovali sme jej zdravotný stav a účinok liečby. Prvá dávka bola aplikovaná v decembri 2021 a potom v 4-týždňových intervaloch. Počas terapie sme realizovali kontroly s odbermi lipidov každých šesť mesiacov a získané parametre sme vyhodnotili.

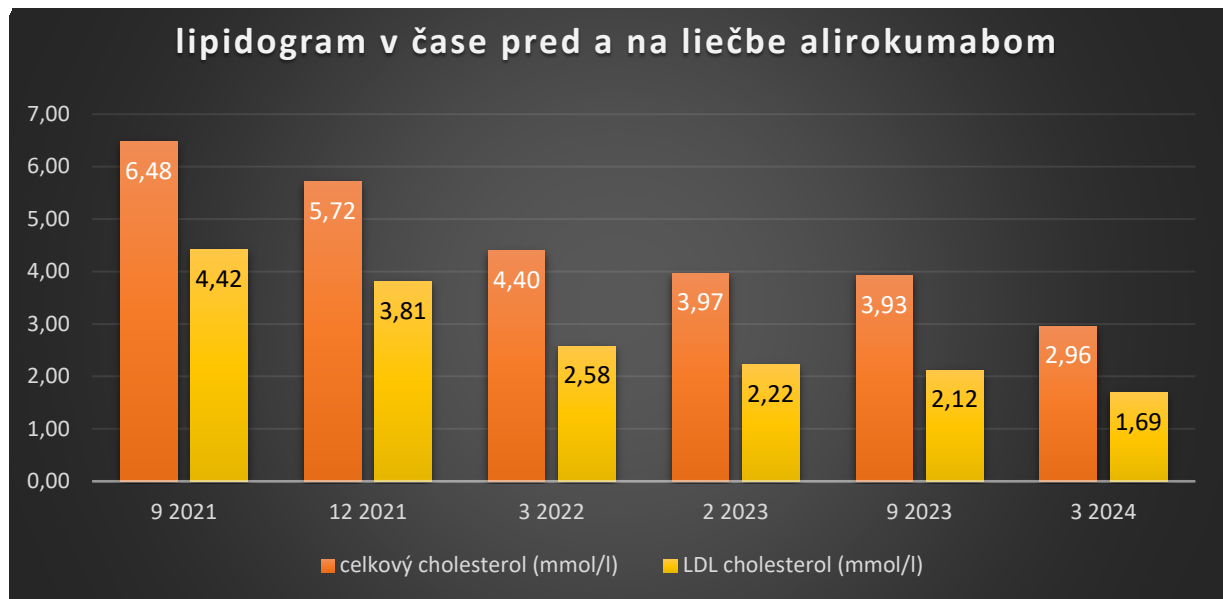
5

## Výsledky

Už po troch mesiacoch aplikovaní alirokumabu sme zaznamenali výrazné zlepšenie parametrov sérových lipidov a po takmer 2,5-ročnej liečbe boli takmer dosiahnuté cieľové hodnoty. Zaznamenali sme tiež pokles kreatínkinázy a mierny vzostup HDL-cholesterolu (HDL-C), čo hodnotíme veľmi pozitívne. V priebehu intenzívnej terapie alirokumabom

došlo k postupnému zníženiu hladiny lipidov, LDL-C pri poslednej kontrole bol 1,69 mmol/l, t. j. proti východiskovým hodnotám 56-percentný pokles. Pacientka liečbu dobre tolerovala, s výborným efektom a bezchybnou compliance. Dynamiku vývoja hladín celkového cholesterolu a LDL-C ukazuje *graf č. 1*.

**Graf č. 1:** Lipidogram počas liečby alirokumabom 300 mg s. c. à 28 dní



6

## Diskusia

Pacientka mala v dokumentácii popisované závažné klinické prejavy intolerancie statínov, bolesti svalov a kĺbov dolných končatín, netolerovala ani minimálne dávky. Indikovali sme ezetimib, ktorý znášala, avšak efekt na dosiahnutie cieľových hladín lipidov bol nedostačujúci. Pri splnení indikačného obmedzenia pre PCSK9 inhibítor sme sa rozhodli vyskúšať injekčnú liečbu alirokumabom v dávke 300 mg aplikovanej každé 4 týždne a pozorovali sme výrazný a dlhodobý pokles hodnôt lipidov o vyše 50 %. Toto zlepšenie lipidogramu oproti východiskovým hodnotám hodnotíme ako veľmi priaznivé a signifikantne významné z prognostického hľadiska.

## Zhrnutie

Pacienti so závažným generalizovaným aterosklerotickým ochorením a inými významnými komorbiditami, 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 pokles hodnoty LDL-C o vyše 50 %, a to sa nám v popisovanej kazuistike vďaka modernej biologickej liečbe PCSK9 inhibítorom podarilo dosiahnuť. Nezaznamenali sme žiadne nežiaduce účinky pri aplikovaní injekcií. Tento pokles LDL-C u našej pacientky podstatne znižuje kardiovaskulárne riziko, čím sa jej významne zlepšuje kvalita a dĺžka života.

## Záver

Kazuistika pacientky so závažným kardiovaskulárnym ochorením, postihnutím koronárnych artérií, fibriláciou predsiení, aortálnou stenózou riešenou transkatérovým zavedením biologickej protézy, po implantácii kardiostimulátora pre AV blokádu dokazuje výbornú účinnosť a dlhodobú bezpečnosť liečby alirokumabom pri intolerancii statínov. Zároveň poukazuje na unikátnu terapeutickú možnosť dosiahnutia žiadaných cieľových hodnôt, ktoré sme predchádzajúcimi liečebnými kombináciami nedokázali dosiahnuť. Tolerancia liečby alirokumabom je naďalej výborná a aktuálne plne hrazená zdravotnou poisťovňou do septembra 2024.

7

Manažment pacientov s viacerými kardiovaskulárnymi ochoreniami vyžaduje integrovaný multidisciplinárny prístup. Je potrebná vzájomná spolupráca nielen medzi lekárom a pacientom, ale i medzi jednotlivými ošetrojúcimi lekármi. Nevyhnutná je včasná diagnostika a správny manažment liečby, aby sa predišlo závažným komplikáciám, ktoré jednotlivé ochorenia spôsobujú.

## Literatúra

1. KNUUTI, J et al.: *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, 407-477 Dostupné z DOI: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/3/407/5556137?login=false>

2. MARGÓCZY R.: Dlhodobá bezpečnosť liečby alirokumabom – ďalšie poznatky zo štúdie Odyssey Outcomes, *Atheroreview* 1, 8/2023, Str. 7-11 <https://www.atheroreview.eu/casopisy/atheroreview/2023-1-5/dlhodoba-bezpecnost-liecby-alirokumabom-dalsie-poznatky-zo-studie-odyssey-outcomes-133554>
3. Ference B.A. et al. (2017): *Eur Heart J.* 2017;38:2459–2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144
4. m-edu.sk: Čím nižšie ApoB, tým lepšie: Alirokumab môže znižovať kardiovaskulárne riziko aj za hranice dané znížením hodnôt LDL-cholesterolu
5. GOODMAN S.G, STEG P.G, SZAREK M. et.al: Long term safety of alirocumab with 24610 patient-year of placebo-controlled observation: Further insight from the ODYSSEY OUTCOMES trial. ESC Barcelona, 26-29.8.2022 Dostupné z DOI: <https://esc365.escardio.org/presentation/249976?query=Shaun%20G.%20Goodman,%20Philippe%20Gabriel%20Steg,%20Michael%20Szarek%20>

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

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