

# Intenzívny manažment dyslipidémie u veľmi vysokorizikových pacientov pomocou PCSK9-inhibítorov

## Intensive management of dyslipidemia in very high-risk patients with PCSK9 inhibitors

Viera Doničová<sup>1</sup>, Martina Gáborová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Diabetologická a metabolická ambulancia, Human-Care s.r.o.

<sup>2</sup>Ústav lekárskej fyziológie UPJŠ v Košiciach

✉ doc. MUDr. Viera Doničová, PhD., MBA | viera.donicova@gmail.com | www.diabetolog.com

*Doručeno do redakce/Doručené do redakcie/Received 8. 1. 2019*

*Prijato po recenzii/Prijaté po recenzii/Accepted 1. 2. 2019*

### Abstrakt

Na kazuistike pacienta s intoleranciou statínovej liečby s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom dokumentujeme priaznivý účinok liečby s dosiahnutím cieľových hodnôt lipidového profilu prostredníctvom monoklonálnej protilátky, PCSK9 inhibítora.

**Kľúčové slová:** alirokumab – dyslipidémia – PCSK9-inhibítora – vysoké kardiovaskulárne riziko

### Abstract

In the case report on a patient with intolerance of statin therapy and a very high cardiovascular risk, we describe a beneficial effect of the treatment with the lipid profile target values achieved by a monoclonal antibody, the PCSK9 inhibitor.

**Key words:** alirocumab – dyslipidemia – high cardiovascular risk – PCSK9 inhibitor

### Úvod

Na kardiovaskulárne ochorenia zomierajú ročne viac ako štyri milióny ľudí [1]. Liečebným a režimovým ovplyvnením hodnôt sérových lipidov sa znižuje výskyt kardiovaskulárných príhod. Clearance cholesterolu v organizme je sprostredkovaný lipoproteínovými časticami v plazme a vychytávaný receptormi na hepatocytoch. V prípade LDL-cholesterolu (LDL-C) sú to LDL-receptory na hepatocytoch. Receptor LDL (LDL-R) je proteín, ktorý sprostredkováva vychytávanie LDL-C väzbou na jeho povrchový zvyšok apolipoproteín B-100 (apoB). To má za následok pokles plazmatického LDL-C [2].

PCSK 9 (proproteínová konvertáza subtilizínu/kexínu typu 9) je enzým exprimovaný vo viacerých tkanivách a bunkových kultúrach. V pečeni je schopný viazať sa na LDL-R, a tak zabráňovať jeho následnej 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 [3].

Viacere klinické štúdie potvrdili priaznivý účinok takzvaného PCSK9 inhibítora, monoklonálnej protilátky podieľajúcej sa na znižovaní množstva celkového cholesterolu a najmä plazmatického LDL-C [4].

Tento pozitívny efekt PCSK9 inhibítora, konkrétne alirokumabu, sme mali možnosť sledovať u pacienta s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom po dvoch kardiovaskulárných (KV) príhodách s intoleranciou statínovej liečby sprevádzaný vzostupom kreatínkinázy.

### Charakteristika pacienta

66-ročný pacient s hypercholesterolémiou od roku 1997, arteriálnou hypertenziou, po opakovanom infarkte myokardu (IM) vo veku 52 a 54 rokov (veľmi vysoké KV-riziko), po trojnásobnom koronárnom arteriálnom bypasse (Coronary Artery Bypass Graft – CABG) a zavedení stentu naposledy v r. 2014. Rodinná anamnéza bola pozitívna v prípade všetkých súrodencov pacienta spojená so vznikom IM: úmrtie mladšieho

brata na IM vo veku 53 rokov, u staršieho brata IM prekonaný vo veku 55 rokov.

### Priebeh liečby

66-ročný pacient po opakovanom infarkte a následnej intervencii bol k nám odoslaný za účelom manažmentu dyslipidémie pri intolerancii statínov s neuspokojivými vstupnými hodnotami cholesterolového spektra: 6,07 mmol/l, LDL-C 4,51 mmol/l so zvýšenou kreatínkinázou. Pacient bol liečený statínmi na hypercholesterolémiu už od veku 43 rokov, pričom vstupnú hodnotou celkového cholesterolu mal 9 mmol/l. Pre intoleranciu statínovej liečby (vzostup kreatínkinázy a výrazné bolesti svalov) bol pacient nastavený na monoterapiu ezetimibom v dávke 10 mg s minimálnym znížením hodnôt sérových lipidov (sprievodná medicína: klopidogrel, ramipril a bisoprolol). Pacient dodržiaval diétne opatrenia a nemal prítomný metabolický syndróm (BMI 27,5).

U pacienta sme zisťovali možnosť familiárnej hypercholesterolemie (FH) podľa Holandských kritérií [tab. 1](#)

Realizovali sme odbery na genetické vyšetrenie u pacienta ako aj jeho brata. Genetické vyšetrenie FH nepotvrdilo.

Pacient u nás absolvoval opakovanú edukáciu o stravovaní s obmedzením príjmu potravín so zvýšeným obsahom cholesterolu. Po nedostatočnom znížení hodnôt lipidov sme sa rozhodli pre intenzívnu liečbu PCSK9 inhibítorom alirokumabom (AK) v dávke 75 mg. Pacienta sme v pravidelných

intervaloch sledovali, monitorovali sme jeho zdravotný stav a účinok liečby.

### Metodika

Injekčnú liečbu AK sme u pacienta aplikovali vo februári 2017 a následne v pravidelných 2-týždňových intervaloch v dávke 75 mg ([obr. 1](#)). Liečba bola schválená na základe žiadosti revíznym lekárom poisťovne. Liek sa podáva jednorázovým perom ([obr. 2](#)), ktoré sa obsluhuje jednoducho a bezpečne. Pacient bol schopný po prvej edukácii demo-kitom túto liečbu aplikovať samostatne. Počas terapie sme realizovali kontroly s odborními: v máji, júli, decembri 2017 a v marci 2018. Získané parametre sme vyhodnotili.

### Výsledky

Zo staršej dokumentácie vieme, že pacient mal dyslipidémiu zachytenú už pred rokom 2000 pri odberoch. V tom čase boli namerané len hodnoty TGL a sérového cholesterolu, ako je to uvedené v ([tab. 3](#)). Pacient k nám bol neskôr odoslaný s neuspokojivými vstupnými hodnotami na liečbe ezetimibom. Už po prvých 3 mesiacoch liečby PCSK9 inhibítorom sme zaznamenali výrazné zlepšenie hodnôt sérových lipidov. Po roku liečby sme dosiahli hodnoty lipidov blízke cieľovým hodnotám. Zaznamenali sme tiež pokles kreatínkinázy a mierny vzostup HDL-cholesterolu (HDL-C), ktorý hodnotíme veľmi pozitívne. V priebehu celého roka došlo k postupnému zníženiu lipidových hodnôt. Dynamiku vývoja počas vyšetrení ukazuje [tab. 2](#) a [tab. 3](#).

Pacient liečbu veľmi dobre toleroval a mohol pozorovať dosiahnutie vynikajúcich výsledkov, takmer v pásme cieľových hodnôt v lipidograme pre jeho rizikovú skupinu.

### Diskusia

Prvou intervenciou u nášho pacienta, ktorá priniesla pozitívny výsledok, boli kombinácia liečby ezetimibom 10 mg a diétnych

Tab. 1 | Holandské kritériá pre hodnotenie familiárnej hypercholesterolemie

	kritériá	skóre
rodinná anamnéza	prvostupňový príbuzný s predčasnou CAD alebo hladinou LDL-C > 95. percentil	1
	prvostupňový príbuzný so šľachovými xantómami alebo dieťa do 18. roku s hladinou LDL-C > 95. percentil	2
klinický obraz	predčasná CAD	2
	predčasné cerebrovaskulárne ochorenie alebo periférne vaskulárne ochorenie	1
fyzikálne vyšetrenie	šľachové xantómy	6
	arcus lipoides corneae pred 45. rokom veku	4
LDL-C	> 8,5 mmol/l	8
	6,5-8,4 mmol/l	5
	5,0-6,4 mmol/l	3
	4,0-4,9 mmol/l	1
definitívne FH		> 8
pravdepodobne FH		6-8
možná FH		3-5
žiadna diagnóza		< 3

CAD – ischemická choroba srdca/Coronary Artery Disease  
celkový počet bodov 4 – možná FH

Obr. 1 | Subkutánna injekčná aplikácia alirokumabu



Obr. 2 | Jednorázové pero



**Tab. 2 | Lipidogram počas liečby AK (po 3, 6, 10 a po 13 mesiacoch)**

	vstupné hodnoty (pacient na diéte)	po 3 M (mmol/l)	po 6 M (mmol/l)	po 10 M (mmol/l)	hodnoty po 13 M (mmol/l)
sérový cholesterol	5,5	3,24	4,3	4,56	3,29
sérový LDL-C	3,83	1,81	2,78	3,08	1,9
sérový HDL-C	1,25	1,34	1,48	1,37	1,38
sérové triglyceridy	1,87	0,85	1,03	1,70	1,05

**Tab. 3 | Porovnanie účinnosti antilipemickej liečby**

vstupné hodnoty bez liečby (mmol/l)	zmena parametra po liečbe	vstupné hodnoty (bez statínov na EB pre intoleranciu)	SL pri reedukácii + EB	Δ vstupné hodnoty/SL na EB	SL pri tolerovanej ALT/+AK	Δ vstupné hodnoty/SL na AK
9,37	Δ sérový C	6,04	5,5	- 0,54	3,29	- 2,75
*	Δ LDL	4,51	3,83	- 0,68	1,9	- 2,61
4,5 <sup>2</sup>	Δ TAG	0,91	1,87	+ 0,96	1,05	+ 0,14

ALT – antilipemická liečba C – cholesterol EB – ezetimib SL – sérové lipidy TAG – triacylglycerol

<sup>1</sup>bez údajov

\*\*hodnota TGL > 4,5 mmol/l neumožňuje výpočet LDL-C, preto sa nedá vyjadriť hodnota poklesu cholesterolu po zahájení liečby

**Tab. 4 | Podmienky úhrady liečby PCSK9 inhibítormi na Slovensku po schválení poisťovňou\***

segment	špecifická populácia	hodnoty LDL-C pri 6-M liečbe statínom* (+ 1-M v kombinácii s ezetimibom) mmol/l (mg/dl)
FH	pacienti s HeFH bez AS KVO	≥ 5,0 (193)
bez FH s AS KVO	pacienti s AS KVO s vysokým KV-rizikom, ktorí nedosahujú cieľové hodnoty	≥ 4,0 (154)
	vybraní pacienti s AS KVO s veľmi vysokým KV-rizikom, ako napr. pacienti s opakujúcimi sa KV-príhodami	≥ 3,5 (135)

<sup>1</sup> Podmienkou úhrady poisťovňou je abstinencia alkoholu a fajčenia a nedostatočný efekt minimálne 3-mesačného diétného stravovania s nízkym obsahom cholesterolu a živočíšnych tukov spolu s 3-mesačným pravidelným telesným cvičením. Pri hodnotách BMI ≥ 30 je podmienkou začiatku hradenej liečby hypolipidemikami pokles hmotnosti najmenej o 3 kg po 3-mesačnom diétnom režime. Ak po mesačnej liečbe nedôjde k zlepšeniu klinického stavu pacienta, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

<sup>2</sup> kategorizacia.mzsr.sk [online] [cit. 16-09-2016]: <http://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/DecisionDetails/4250>

<sup>3</sup> kategorizacia.mzsr.sk [online] [cit. 16-09-2016]: <http://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/DecisionDetails/4251>

\*maximálne tolerovanou dávkou statínu

AS KVO – aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie HeFH – heterozygotná familiárna hypercholesterolémia KV – kardiovaskulárny M – mesačný

odporúčaní (konzultácia nízkocholesterolovej liečby), vysvetlenie rizík vyplývajúcich z hypercholesterolémie a následné vylúčenie mastných a údených jedál, ktoré predtým pacient bežne konzumoval. Pri laboratórnom vyšetrovaní sme mohli sledovať pokles celkového sérového cholesterolu o 0,54 mmol/l, pokles LDL-C o 0,68 mmol/l a pokles triacylglycerolov (TAG) o 1,02 mmol/l v porovnaní so vstupnými hodnotami lipidov.

Pacient mal výrazné klinické prejavy intolerancie statínov v oblasti svalov a kĺbov a netoleroval ani minimálne dávky statínov. U pacienta s pozitívnou rodinnou anamnézou a vysokým KV-rizikom sme sa pri splnených indikačných kritériách (tab. 4) rozhodli vyskúšať modernú biologickú liečbu alirokumabom.

Počas liečby alirokumabom, PCSK9 inhibítorom, sme zaznamenali oveľa významnejší pokles hodnôt sérových lipi-

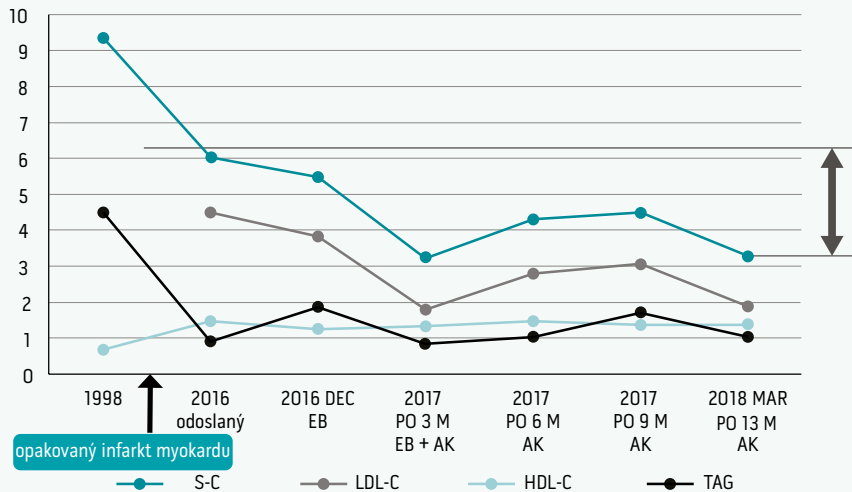
dov. Pozorovali sme pokles celkového sérového cholesterolu o 2,56 mmol/l, pokles LDL-C o 2,61 mmol/l.

Toto zlepšenie lipidogramu pacienta považujeme za veľmi priaznivé a signifikantne významné pre pacientovu ďalšiu prognózu.

Kandidáti vhodní na liečbu alirokumabom sú pacienti s familiárnou hypercholesterolémiou, pacienti s aterosklerotickým KV-ochorením, ktorí nedosahujú cieľové hodnoty sérových lipidov, pacienti, ktorí sú po opakovaných KV-príhodách ako aj pacienti s intoleranciou statínovej liečby.

Pacienti s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom by podľa Európskej kardiologickej spoločnosti z roku 2017 mali dosahovať hodnoty LDL-C v sére < 1,8 mmol/l a k tomu sa nám vďaka modernej biologickej liečbe podarilo značne pri-

Graf | Porovnanie lipidogramu v čase pred a po liečbe alirokumabom



blížiť [5]. Tento pokles LDL-C a vzostup HDL-C pacientovi znižuje riziko a znamená zlepšenie kvality života a ovplyvnenie dĺžky života vďaka znižovaniu rizika tvorby aterosklerotických vaskulárnych príhod [6]. Kreatínkináza u pacienta poklesla a počas 2-ročnej liečby sme u pacienta nezaznamenali žiadne nežiaduce účinky aplikovanej liečby.

Na dynamike lipidového profilu sme počas jedného roka sledovali pozitívny a významný účinok alirokumabu u pacienta so závažným KV-postihnutím a pozitívnou rodinnou anamnézou. U tohto pacienta s intoleranciou statínov sme pri liečbe alirokumabom dosiahli cieľové hodnoty sérových lipidov po 13 mesiacoch liečby S-LDL-C 1,90 mmol/l. Pozorovali sme priaznivý pokles S-CK (kreatínkinázy), ktorá pri liečbe statínmi bola > 5,0  $\mu$ kat/l, s poklesom na 3,37 $\mu$ kat/l.

## Záver

Kazuistika pacienta s vysokým KV-rizikom a so závažným kardiovaskulárnym postihnutím, pozitívnou rodinnou anamnézou a s intoleranciou statínov dokazuje účinnosť a bezpečnosť liečby alirokumabom. Zároveň poukazuje na unikátnu liečebnú možnosť dosiahnutia žiadanych cieľových výsledkov, ktoré

sme žiadnymi inými liečebnými kombináciami nedokázali dosiahnuť. Tolerancia liečby pacientom bola výborná a liečba bola plne hrazená zdravotnou poisťovňou.

## Literatúra

1. Catapano AL, Graham I, Guy de Backer et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>>.
2. Steinberg D, Witztum JL. Inhibition of PCSK9: A powerful weapon for achieving ideal LDL cholesterol levels. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 9546–9547. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0904560106>>.
3. Gearing ME. A potential new weapon against heart disease: PCSK9 inhibitors. Science in the News 2015. Harvard University. Dostupné z WWW: <<http://sitn.hms.harvard.edu/flash/2015/a-potential-new-weapon-against-heart-disease-pcsk9-inhibitors/>>.
4. Li C, Lin L, Zhang W et al. Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. J Am Heart Assoc 2015; 4(6): e001937. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.115.001937>>.
5. Janský P, Roslová H, Vrablík M. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor Vasa 2017; 59(4): e389–e415. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.crvasa.2017.03.007>>.
6. Vrablík M. Novinky v kardiovaskulárnej prevencii: od guidelines k novým liečebným možnostem. Interní Med Praxi 2015; 17(5): 233–238.