

# Efekt PCSK9 inhibítora u pacientky s vysokým kardiovaskulárnym rizikom

**MUDr. Pavel Kmeč**

*Oddelenie funkčnej diagnostiky SÚSCCH a. s., Banská Bystrica*

## Abstrakt

Kazuistika uvádza pacientku s familiárnou hypercholesterolémiou (FH), ktorá je od roku 2011 sledovaná pre nealkoholovú tukovú chorobu pečene (*Non Alcoholic Fatty Liver* – NAFLD) verifikovanú biopticky. Pre závažnú hepatopatiu je liečba statínmi aj ezetimibom kontraindikovaná, preto u pacientky iniciovaná liečba PCSK9 inhibítorom alirokumabom v monoterapii. Po 12 mesiacoch liečby zaznamenávame pokles LDL-C o 70 % a liečba je dobre tolerovaná.

**Kľúčové slová:** hypercholesterolémia, statín, ezetimib, PCSK9 inhibítor, vysoké kardiovaskulárne riziko



## Úvod

Kardiovaskulárne ochorenia (KVO) sú celosvetovo najčastejšou príčinou úmrtí. Vysoká koncentrácia cholesterolu je zodpovedná za každú tretiu ischemickú chorobu srdca. Mortalita na KVO je dvojnásobná v porovnaní s mortalitou na rakovinu. Miera KVO je spojená s úrovňou rizika a koncentrácie LDL-cholesterolu.<sup>1</sup>

V súčasnosti nikto nespochybňuje racionálny terapeutický postup v liečbe hyperlipoproteínémií (HLP) a dyslipidémií (DLP) v rámci prevencie kardiovaskulárných ochorení (KVO). Táto liečba odpovedá súčasným princípom medicíny založenej na dôkazoch (EBM). Práve výsledky klinických štúdií s novou, inovatívnou liečbou pomocou PCSK9 inhibítorov ovplyvnili nové Odporúčania ESC/EAS pre manažment dyslipidémií z roku 2019.

**Tabuľka 1.** Pacienti zaraďovaní do kategórie veľmi vysokého a vysokého rizika podľa EAS/ESC odporúčaní 2019 (podľa 2)

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kategória veľmi vysokého rizika</b> | Zdokumentované aterosklerózou podmienené KV ochorenie (ASCVD), buď klinicky, alebo jednoznačne potvrdené zobrazovacími metódami (predchádzajúci AKS, stabilná angína pectoris, koronárna revaskularizácia, mozgová príhoda, tranzitórny ischemický atak, periférne arteriálne ochorenie. Zobrazovacími metódami jednoznačne zdokumentované nálezy, o ktorých je známe, že predpovedajú klinické udalosti, ako je významný sklerotický plát pri koronárnej angiografii alebo CT definované viacnásobným koronárnym ochorením s postihnutím dvoch hlavných epikardiálnych artérií > 50 % stenóza) alebo ultrazvuk karotid<br>Diabetes mellitus (DM) s poškodením cieľového orgánu, ≥ 3 hlavné rizikové faktory alebo skorý nástup DM1T trvajúceho > 20 rokov<br>Závažné chronické ochorenie obličiek (eGFR <30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )<br>Vypočítané SCORE ≥ 10 % pre 10-ročné riziko smrteľnej KV príhody<br>Familiárna hypercholesterolémia s ASCVD alebo s iným hlavným rizikovým faktorom |
| <b>Kategória vysokého rizika</b>       | Markantne zvýšené jednotlivé rizikové faktory, najmä celkový cholesterol > 8 mmol/l, LDL-C > 4,9 mmol/l alebo krvný tlak ≥ 180/110 mmHg<br>Pacienti s FH bez iných hlavných rizikových faktorov<br>Pacienti s DM bez poškodenia cieľového orgánu, s trvaním DM ≥ 10 rokov alebo inými ďalšími rizikovými faktormi<br>Mierne chronické ochorenie obličiek (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )<br>Vypočítané SCORE ≥ 5 % a <10 % pre 10-ročné riziko smrteľnej KV príhody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Najdôležitejšie zmeny (oproti starším Odporúčaniam ESC/EAS z roku 2016): upresnenie obsahu kategórií KV rizika, definovanie novej subkategórie KV rizika – extrémne KV riziko, nové, nižšie cieľové hodnoty pre LDL-C a odstránenie viacerých indikačných obmedzení pre inovatívnu liečbu (najmä pre PCSK9 inhibítory). Statíny ostávajú zlatým štandardom v liečbe dyslipidémií buď v monoterapii, alebo v kombinácii s ezetimibom. Ak u pacienta nedosiahneme cieľovú hodnotu LDL-C s maximálne tolerovanou dávkou statínu, odporúča sa pridať ezetimib. V primárnej prevencii u pacientov s veľmi vysokým KV rizikom (avšak bez prítomnosti familiárnej hyperlipoproteínémie/FH), ak nedošlo k dosiahnutiu LDL-C cieľa na maximálnej tolerovanej dávke statínu a ezetimibu, môže byť zvážená kombinácia s PCSK9 inhibítorom. U pacientov s FH a veľmi vysokým KV rizikom (prítomné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie alebo prítomné iné závažné rizikové faktory), ktorí nedosiahnu cieľové hodnoty LDL-C na maximálnej tolerovanej dávke statínu a ezetimibu, sa odporúča kombinácia s PCSK9 inhibítorom.<sup>2, 3, 4</sup>

**Tabuľka 2.** Nové ciele pre LDL-C vo všetkých kategóriách KV rizika (podľa 2)

| Kategória                                                                                                            | Cieľ pre LDL-C (mmol/l)                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Veľmi vysoké riziko</b> (10-ročné riziko KV úmrtia > 10 %)                                                        | LDL-C < <b>1,4 mmol/l</b> a najmenej <b>50 % redukcia</b> oproti východiskovým hodnotám |
| <b>Veľmi vysoké riziko</b> (vyskyt 2. vaskulárnej príhody do 2 rokov nie nevyhnutne rovnakého typu ako prvá udalosť) | LDL-C < <b>1,0 mmol/l</b>                                                               |
| <b>Vysoké riziko</b> (10-ročné riziko KV úmrtia 5 – 10 %)                                                            | LDL-C < <b>1,8 mmol/l</b> a najmenej <b>50 % redukcia</b> oproti východiskovým hodnotám |
| <b>Stredné riziko</b> (10-ročné riziko KV úmrtia 1 – 5 %)                                                            | LDL-C < <b>2,6 mmol/l</b>                                                               |
| <b>Nízke riziko</b> (10-ročné riziko KV úmrtia < 1 %)                                                                | LDL-C < <b>3,0 mmol/l</b>                                                               |

## Kazuistika

69-ročná pacientka s pozitívnou rodinnou anamnézou KVO – otec zomrel na infarkt myokardu 60-ročný, matka mala akcelerovanú aterosklerózu s postihnutím najmä ciev dolných končatín. Pacientka dlhodobo sledovaná v gastroenterologickej ambulancii od roku 2011 pre nealkoholovú tukovú chorobu pečene (*Non Alcoholic Fatty Liver* – NAFLD) verifikovanú biopticky, s familiárnou hypercholesterolémiou. V laboratórnych výsledkoch opakovane zaznamenané zvýšené hodnoty hepatálnych enzýmov najmä cholestatických, v roku 2019 elevácia GMT 6,46 µkat/l, ALT 2,52 µkat/l, AS 1,5 µkat/l, pri normobilirubinémii, normoglykémii, kreatinín 60 µmol/l, celkový cholesterol 9,79 mmol/l, HDL 2,1 mmol/l, TG 2,01 mmol/l, LDL 6,63 mmol/l, fT4, TSH v norme.

Pacientka s nadváhou BMI 30 kg/m<sup>2</sup>, TK 130/75 mm/Hg, frekvencia 60/min, kardiopulmonálne kompenzovaná. Echokardiograficky normálna veľkosť a funkcia ĽK s EF 60 %, incipientné aterosklerotické

zmeny na aorte, hemodynamicky ľahká mitrálna regurgitácia. Sonografia karotíd s nálezom bilaterálne incipientných aterosklerotických zmien s prominujúcimi stabilnými plakmi, s odstupovou stenózou na ACI bilaterálne do 30 %.

Pacientka bola nastavená dlhodobo na hepatoprotektívnu liečbu: kyselina ursodeoxycholová, silymarín, pantoprazol 40 mg, kyselina acetylosalicylová 50 mg, nízkocholesterolová diéta, pohybový režim s úpravou hmotnosti.

Vzhľadom na vysoké kardiovaskulárne riziko pri nemožnosti začať hypolipidemickú liečbu statínmi pre opakovane vysoké hodnoty hepatálnych testov v rámci NAFLD sme sa rozhodli začať biologickú liečbu PCSK9 inhibítorom alirokumabom 75 mg subkutánne à 2 týždne. Po 6 mesiacoch liečby hodnota celkového cholesterolu 4,5 mmol/l, HDL-chol. 1,7 mmol/l, TG 1,99 mmol/l, LDL-chol. 1,9 mmol/l, súčasne bol zaznamenaný pokles hepatálnych enzýmov GMT 1,9 µkat/l, ALT 0,56 µkat/l, AST 0,52 µkat/l.

Po 12 mesiacoch liečby kontrolný lipidogram celkový cholesterol 4,5 mmol/l, HDL-chol. 1,7 mmol/l, TG 1,71 mmol/l, LDL-chol 2,0 mmol/l, GMT 2,6 µkat/l, ALT 0,47 µkat/l, AST 0,41 µkat/l. Vzhľadom na uspokojivý efekt biologickej liečby inhibítorom PCSK9 s dosiahnutím nízkorizikového profilu ponechávame v liečbe naďalej dávku alirokumabu 75 mg subkutánne v 2-týždňových intervaloch, v budúcnosti je možné navýšenie v prípade potreby na 150 mg.

## Diskusia

Pacienti s NAFLD majú mnohé rizikové faktory asociované s KVO. NAFLD sa spája s inzulínovou rezistenciou, hypertenziou, aterogénnou dyslipidémiou, dysglykémiou, nadváhou či obezitou. Hlavnou príčinou úmrtia pacientov s NAFLD bývajú KVO a kardiovaskulárne príhody. NAFLD predstavuje významný nezávislý rizikový faktor vzniku a rozvoja aterosklerózy a KVO. Aktuálne nie je dostupná žiadna špecifická liečba NAFLD. Efekt na kardiometabolické riziko a kardiovaskulárnu mortalitu nie je možné odhadnúť a túto paradigmu bude potrebné overiť pri dostupnosti nových molekúl.<sup>6</sup>

## Záver

V popisovanej kazuistike pri absolútnej kontraindikácii liečby statínmi i ezetimibom pre závažnú hepatopatiu sa biologická liečba PCSK9 inhibítorom javí u pacientky ako účinná liečebná stratégia, v súčasnosti je viazaná na súhlas poisťovne pri dodržaní indikačných kritérií a podľa našich skúseností je dobre účinná, bezpečná a tolerovaná.

## Literatúra

1. Robinson, J.G, Stone, N.J.: *Identifying Patients for aggressive cholesterol lowering: The risk curve concept.* Am J Cardiol 2006; 98(10): 1405-1408.
2. Mach F, Baigent C, Chapman Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal. ehv455. Available from: . Published: August 31, 2019.
3. 2016 ESC/EAS Guidelines for Management of Dyslipidemias. Eur Heart J 2016; 37(39): 2999-3058.
4. Canon CP, et al, Ezetimib Added to Statin Therapy after Acute Coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372(25): 2387-2397
5. Fábryová L. Novinky v ESC/EAS odporúčaníach 2019 pre manažment dyslipidémií. Via pract, 2019; 16(6): 242-246. Dostupné: [https://www.solen.sk/storage/file/article/VIA\\_6\\_2019\\_final\\_Fabryova.pdf](https://www.solen.sk/storage/file/article/VIA_6_2019_final_Fabryova.pdf)
6. Adams LA, Anstee OM. A fatty liver leaks to a broken heart? J Hepatol 2016; 65(1): 14-16. Dostupné z DOI:

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