

Inhibítory PCSK9 ako účinná liečba hypercholesterolémie

MUDr. Adriana Krajňáková
Interná ambulancia Bardejov

Abstrakt

Familiárna hypercholesterolémia (FH) je genetické ochorenie charakterizované pretrvávajúcim zvýšením (> 8 mmol/l) cholesterolu s nízkou hustotou (LDL-C). FH je najčastejšie spôsobená mutáciami v géne kódujúcom LDL receptor (LDLR) a fenotypová penetrácia škodlivých variantov je takmer úplná, pričom približne u 90 % heterozygotov sa nakoniec vyvinie FH.¹



Kazuistika

V tomto článku je uvedená kazuistika 56-ročného pacienta s liečenou FH po infarkte myokardu (február 2014). Pacient má pozitívnu rodinnú anamnézu (akútny infarkt myokardu otca vo veku 45 rokov). Pacient je normotenzný (klinický krvný tlak: 122/81 mmHg), muž s indexom telesnej hmotnosti (BMI) 25,0 kg/m², ktorý je heterozygotný pre známu patogénnu mutáciu v LDLR, pôvodne hlásenú v roku 2007. Pacient má dlhodobú anamnézu hypercholesterolémie. Spočiatku bol diagnostikovaný počas prvého alebo druhého roku vysokoškolského štúdia, keď hladiny jeho celkového cholesterolu boli vyše 7 mmol/l. Jeho počiatočná terapia spočívala vo fibráte. Neskôr prešiel na atorvastatín, postupne v priebehu rokov ho užíval v maximálnej dávke 80 mg/deň. Pre vysoké hodnoty lipidov bola začatá liečba ezetimibom. Na tejto liečbe nedosahoval cieľové hodnoty LDL-C, a preto mu bol do liečby v decembri 2018 pridaný inhibítor PCSK9 alirokumab. Po pridaní alirokumabu bolo zaznamenané výrazné zníženie celkového a LDL-cholesterolu, ktoré počas pokračovania liečby pretrváva.

Pacient má od roku 2006 diétu s nízkym obsahom tukov a s vysokým obsahom uhlíhydrátov. Vraj pije v priemere tri poháre vína za týždeň. Nikdy nefajčil a pije v priemere dve až tri šálky kávy denne. Minulá medicínska anamnéza zahŕňa obštrukčné spánkové apnoe zvládnuté pomocou zariadenia s kontinuálnym pozitívnym tlakom dýchacích ciest, bol operovaný na apendicitídu vo veku 32 rokov. Pacient tiež uvádza,

že v roku 2016 mal obojstranne konkrementy v obličkách. Pacient popiera akékoľvek skúsenosti s bolesťou na hrudníku alebo inými symptómami naznačujúcimi angínu pectoris alebo ischémiu pred rokom 2014, hoci mal niekoľko izolovaných epizód búšenia srdca. Má jednu sestru, ktorá má tiež FH a vysokú hladinu lipidov. Má anamnézu infarktu myokardu, angíny pectoris a iných príznakov ochorenia koronárnych tepien. Pacientova matka nemala FH a zomrela na rakovinu pankreasu vo veku 77 rokov. Ona a jej traja súrodenci neboli nikdy liečení na kardiovaskulárne choroby a nemali v anamnéze žiadne ochorenie. Pacient uvádza, že jeho otec mal FH, zomrel ako 45-ročný na akútny infarkt myokardu. Pacient má dve deti, z ktorých žiadne nemá FH.

Pacient je 56-ročný muž postihnutý známou heterozygotnou poškodzujúcou mutáciou LDLR spôsobujúcou familiárnu hypercholesterolémiu (FH). Vo februári 2014 mu bol po náhlej bolesti na hrudníku diagnostikovaný akútny infarkt prednej steny myokardu. Bol uskutočnený perkutánný výkon so zavedením stentu. Po príhode mu bol nasadený atorvastatín v maximálnej dávke 80 mg/denne. V roku 2017 na USG karotíd boli popísané okrajové aterosklerotické zmeny s redukciou lúmenu do 30 %. Pacient má dokumentovanú periférnu ischémiu dolných končatín. Pacient je od roku 2015 liečený maximálnymi dávkami statínov, v monoterapii atorvastatín 80 mg s výsledkami lipidového profilu: LDL-cholesterol 4,42 (10/2015), 4,23 (01/2016), 3,53 (08/2018) a celkový cholesterol 6,08 (10/2015), 6,23 (01/2016) a 4,55 mmol/l (08/2018). Do hypolipidemickej liečby pridaný ezetimib 10 mg/deň, avšak bez efektu na zníženie lipidových parametrov. Pre pretrvávajúce vyššie hladiny cholesterolu bol v decembri 2018 nasadený inhibítor PCSK9 alirokumab v dávke 75 mg s. c. 1 x za dva týždne. Pacient toleroval biologickú liečbu veľmi dobre, jeho klinický stav sa zlepšil, nastal výrazný pokles hladiny lipidových parametrov po 3, resp. 9 mesiacoch liečby: celkový cholesterol 3,51, resp. 2,96 mmol/l a LDL-cholesterol 2,20, resp. 1,57 mmol/l. Vynikajúci účinok inhibítorov PCSK9 na zníženie LDL-cholesterolu u tohto pacienta dokazujú aj aktuálne výsledky lipidového profilu po 15 mesiacoch liečby: celkový cholesterol 2,78 mmol/l a LDL-cholesterol 1,32 mmol/l.

Debata

Táto kazuistika zdôrazňuje komplexnosť liečby ťažkej heterozygotnej FH a svedčí o tom, že v niektorých prípadoch sa aferéza LDL a inhibícia PCSK9 môžu úspešne a bezpečne kombinovať, čo vedie k výraznému zníženiu LDL-cholesterolu. Kombinovaná liečba poskytuje nádej na kvalitný život u pacientov s FH. Okrem terapie zameranej na FH pacient užíva voľnopredajné doplnky výživy znižujúce cholesterol, vitamín D a multivitamínové preparáty.

Záver

Epidemiologické a genetické štúdie u pacientov s FH preukázali zvýšené hladiny LDL-C, ktoré spôsobujú ťažkú aterosklerózu. V dôsledku toho je familiárna hypercholesterolémia spojená s veľmi vysokým rizikom ochorenia koronárnych artérií (CAD) s odhadovanými pravdepodobnostnými pomermi 10,3 a 13,2 v porovnaní s pacientmi bez FH.² Väčšina pacientov s monogénnou FH je heterozygotná a jedinci s homozygotnými mutáciami vykazujú ešte závažnejší škodlivý fenotyp.³ Bolo zistené, že významná časť jedincov s FH bez zjavnej monogénnej mutácie môže mať polygénnu etiológiu, ktorá je výsledkom nadbytku mierne škodlivých variantov vo viacerých génoch.

Kalcifikácia koronárnej artérie (CAC) je skorým príznakom prítomnosti subklinického aterosklerotického ochorenia. CAC zvyčajne hodnotená pomocou počítačovej tomografie (CT) sa často pozoruje v mladom veku u pacientov s FH pre zvýšenú hladinu LDL-cholesterolu.⁴

Literatúra

1. Do R, Willer CJ, Schmidt EM et al.: Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2013, 45: 1345-1352. 10.1038/ng.2795
2. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, Seed M, Pilcher GJ, Raal FJ: Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *Eur Heart J.* 2017, 39: 1162-1168. 10.1093/eurheartj/ehx317
3. Gallo A, Giral P, Carrie A et al.: Early coronary calcifications are related to cholesterol burden in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017, 11: 704-711. 10.1016/j.jacl.2017.03.016
4. Taylor A, Tabrah S, Wang D et al.: Multiplex ARMS analysis to detect 13 common mutations in familial hypercholesterolaemia. *Clin Genet.* 2007, 71: 561-568. 10.1111/j.1399-0004.2007.00807.x

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