

Úspešná liečba hypercholesterolémie inhibítorom PCSK9 alirokumabom u pacientky s familiárnou hypercholesterolémiou a diabetom

MUDr. Oľga Bobelová

Diabetologická ambulancia Košice-Sever

Abstrakt

Familiárna hypercholesterolémia je jedno z najčastejších autozómovo dominantne dedičných ochorení charakterizované zvýšenou hladinou LDL-cholesterolu, akcelerovanou aterosklerózou a predčasnou manifestáciou kardiovaskulárnych ochorení. Veľké množstvo pacientov s týmto ochorením o svojom postihnutí nevie, a tým pádom nie sú liečení. Sú projekty zamerané na aktívne vyhľadávanie pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou a skríning u ich rodinných príslušníkov, čo umožní včasnú adekvátnu liečbu hypercholesterolémie a prevenciu kardiovaskulárnych ochorení.¹



Úvod

Familiárna hypercholesterolémia (FH) je geneticky podmienené ochorenie spôsobujúce predčasné kardiovaskulárne ochorenie a smrť. Toto autozómovo dominantne dedičné ochorenie je charakterizované zvýšenou hladinou LDL-cholesterolu (LDL-C), akcelerovanou aterosklerózou a predčasnou manifestáciou kardiovaskulárnych ochorení.² Ako prvý opísal familiárnu hypercholesterolémiu nórskeho lekára Carl Müller v tridsiatych rokoch minulého storočia ako ochorenie charakterizované šľachovou xantomatózou, vysokou hladinou cholesterolu, infarktom myokardu v mladom veku a familiárnym výskytom.³ Veľmi zriedkavo získa jedinec mutované kópie LDL receptora od oboch rodičov – vzniká homozygotná forma familiárnej hypercholesterolémie (HoFH), ktorá sa prejavuje veľmi výrazným vzostupom hladiny LDL-cholesterolu (LDL-C) v krvi v rozsahu medzi 12,9 – 25,9 mmol/l (500 – 1 000 mg/dl). Z pohľadu genetiky môžu mať pacienti s HoFH dve identické mutácie v géne pre LDL-receptor (LDL-R) tzv. pravý homozygot, dve rôzne mutácie v géne pre LDL-R tzv. združený heterozygot, dve rôzne mutácie na dvoch rôznych génoch postihujúcich funkciu LDL-R tzv. dvojité heterozygot alebo dve mutácie v autozomálne recesívnom LDL-R-AP1 géne, tzv. autozomálne recesívnu hypercholesterolémiu.⁴

Pacienti s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou nedostatočne reagujú na opatrenia súvisiace s úpravou stravy a konvenčnú farmakologickú liečbu na zníženie hladiny cholesterolu. Výsledky liečby je možné výrazne zlepšiť pomocou nových liečebných prístupov, ako je napríklad inhibícia syntézy apolipoproteínu B (Apo-B), inhibícia PCSK9 (proproteín konvertáza subtilizín/kexín typ 9) alebo MTP

(mikrozomálny triglycerid-transfer proteín) a tieto farmakologické prístupy sú po prvýkrát schopné poskytnúť účinnú pomoc.⁵

Diagnostické kritériá FH podľa registra Simona Brooma sú definované ako: Istá diagnóza:

(a) celkový cholesterol > 7,5 mmol/l u dospelých alebo celkový cholesterol > 6,7 mmol/l u detí mladších než 16 rokov alebo LDL-C > 4,9 mmol/l u dospelých (> 4,0 mmol/l u detí) (hladiny buď pred liečbou alebo najvyššie počas liečby) plus,

(b) šľachové xantómy u pacienta alebo jeho prvostupňových alebo druhostupňových príbuzných alebo,

(c) DNA dôkaz založený na prítomnosti mutácie v géne pre LDL receptor, familiárny defekt génu pre Apo B alebo mutácia v géne pre PCSK9. Pravdepodobná diagnóza FH je definovaná ako splnenie kritérií v bode (a) plus jedného z bodov (d) alebo (e):

(d) pozitívna rodinná anamnéza IM do veku 50 rokov u druhostupňových príbuzných alebo do veku 60 rokov u prvostupňových príbuzných,

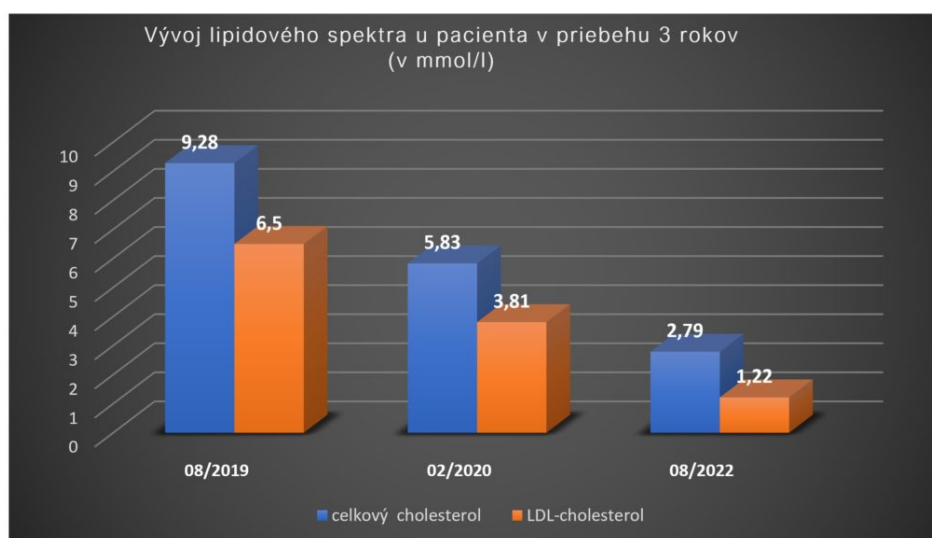
(e) pozitívna rodinná anamnéza zvýšeného cholesterolu u prvostupňových príbuzných alebo hladina vyššia než 7,5 mmol/l u druhostupňových príbuzných.⁶

Ak sa u pacienta s familiárnou hypercholesterolémiou vyvinie súčasne diabetes mellitus, tak je riziko aterosklerotických príhod ešte vyššie. Už samotný diabetes mellitus vedie u 65 % pacientov k aterosklerotickým komplikáciám s úmrtím (55 % kardiovaskulárne a 10 % cerebrovaskulárne príčiny). Diabetes mellitus 2. typu zvyšuje riziko manifestácie aterosklerotických komplikácií prostredníctvom početných metabolických mechanizmov asociovaných so skupinou rizikových faktorov známych ako metabolický syndróm.⁷

Kazuistika

V ďalšom texte uvádzame príklad úspešnej liečby hypercholesterolémie u pacientky s familiárnou hypercholesterolémiou, diabetes mellitus 2. typu na diéte, metabolickým syndrómom a hypertenziou 2. st. ESH/ESC.

Tab. č. 1: Vývoj lipidového spektra u pacienta v priebehu troch rokov



Pacientka narodená v roku 1955 mala v roku 1995 diagnostikovanú hypercholesterolémiu, mala odporúčanú diétu a liečbu statínmi (v tom čase jediná dostupná liečba), došlo k poklesu, ale nie k normalizácii hladiny cholesterolu. Vo februári 2019 bol pridaný ezetimib. V auguste 2019 pretrvávala zvýšená hladina cholesterolu, preto bola pacientka vyhodnotená podľa registra Simona Brooma – spĺňala

diagnostické kritériá pre familiárnu hypercholesterolémiu (celk. cholesterol 9,28 mmol/l + LDL-C 6,5 mmol/l + šľachové xantómy). Bola pridaná liečba PCSK9i alirokumabom 75 mg 1 x za dva týždne. Po pol roku liečby (vo februári 2020) bola celková hladina cholesterolu 5,83 mmol/l a LDL 3,81 mmol/l. Nato bola liečba upravená na fixnú perorálnu kombináciu rosuvastatín + ezetimib a súčasne subkutánna liečba alirokumabom 300 mg 1 x mesačne. Počas tejto liečby došlo k úprave hodnôt celkového cholesterolu na 2,79 mmol/l a LDL-C na 1,22 mmol/l. BMI u pacienta je toho času na úrovni 28,6 kg/m². Pacientka je veľmi spokojná s súčasnou formou liečby: 1 tabletky denne + 1 injekcia mesačne.

Záver

Táto kazuistika dokazuje dobrý efekt alirokumabu na pokles hladiny LDL cholesterolu u pacientky s familiárnou hypercholesterolémiou a diabetom 2. typu, ktorá bola viac rokov liečená statínmi s malým úspechom. Alirokumab má dobrý bezpečnostný profil, je výborne tolerovaný pacientkou. Fixná perorálna kombinácia 1 x denne a podávanie alirokumabu 1 x mesačne výrazne zvyšuje compliance pacienta.

Literatúra

1. Vohnout, B., Rašlová, K. *Familiárna hypercholesterolémia a projekt MEDPED FH*. <https://www.unilabs.sk/clanky-invito/familiarna-hypercholesterolemia-projekt-medped-fh>
2. Goldstein J. L., Hobbs H. H., Brown M. S. *Familial hypercholesterolaemia*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (editors). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 1995. pp. 1981 - 2030
3. Müller C. *Xanthomata, hypercholesterolaemia, angina pectoris*. *Acta Med Scand* 1938; 89:75-80.
4. Humphries SE, Whittall RA, et al. *Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk*. *J Med Genet*. 2006;43:943-949.
5. Šimurka, P, Matejka, M, Malinová, J. *Homozygotná familiárna hypercholesterolémia a jej liečba, skrining cholesterolu v detskom veku na Slovensku*. *Pediatrica pre prax* | 2016; 17(2)
6. Dalya Marks , Margaret Thorogood, H Andrew W Neil, Steve E Humphries *A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia* *Atherosclerosis* 2003;168:1-14.
7. Haffner SM. *Management of dyslipidemia in adults with diabetes*. *Diabetes Care* 1998; 21: 160-178.
8. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, et al. (2014) *National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 - executive summary*. *J Clin Lipidol* 8: 473-488.

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