

# Efekt liečby inhibítorom proproteín konvertázy subtilizín/kexín typu 9 (PCSK9) alirokumabom v súbore 50 pacientov kardiologickej ambulancie

**MUDr. Tatiana Hrabovčínová**

*Kardiologická ambulancia Medzilaborce*

## Úvod

Vysoká hladina cholesterolu v krvi je dôležitým rizikovým faktorom srdcovocievnych ochorení. Normalizácia zvýšenej hladiny cholesterolu v krvi znižuje pravdepodobnosť ich výskytu. LDL-cholesterol je známy ako „zlý cholesterol“, pretože pri vysokých hladinách môže spôsobiť hromadenie povlaku na stenách tepien, a tým zvyšovať riziko srdcového infarktu alebo mozgovej príhody. Statíny (atorvastatín, rosuvastatín, simvastatín a pod.) sú liečivé prípravky používané na zníženie hladiny cholesterolu. Časť pacientov na liečbu statínmi nereaguje. V roku 2015 FDA (Americký úrad pre kontrolu potravín a liekov) a EMA (Európska lieková agentúra) schválili inhibítory PCSK9 ako novú liečbu znižujúcu hladinu cholesterolu. Sú účinné aj u pacientov, ktorí nereagujú na liečbu statínmi. Tieto liečivé prípravky blokujú proproteín konvertázu subtilizín/kexín typu 9 (PCSK9), čo vedie k zníženiu hladiny LDL-cholesterolu. Podľa Súhrnu charakteristických vlastností lieku (*SPC*)<sup>1</sup> je liečba alirokumabom indikovaná dospelým jedincom s primárnou hypercholesterolémiou (heterozygotná familiárna aj nefamiliárna forma) alebo so zmiešanou dyslipidémiou ako doplnok k diéte: v kombinácii so statínmi alebo so statínmi a inou hypolipidemickou liečbou u pacientov, ktorým sa nedarí dosiahnuť cieľové hladiny LDL-C na statínoch alebo samostatný alebo v kombinácii s inou hypolipidemickou liečbou u pacientov, ktorí netolerujú statíny, alebo u ktorých je statín kontraindikovaný.

## Súbor pacientov

Táto práca predstavuje súbor 50 pacientov v kardiologickej ambulancii na liečbe alirokumabom 300 mg s. c. 1 x za 4 týždne (44 pacientov), alirokumabom 150 mg 1 x za 2 týždne (5 pacienti) a 75 mg 1 x za 2 týždne (1 pacient) v primárnej, ale predovšetkým v sekundárnej prevencii. Charakteristika súboru je v *tabuľke 1*. V súbore bolo 15 mužov (30 %) a 35 žien (70 %), priemerný vek bol 63,1 (45 – 80) roka. Priemerné BMI bolo 26,9 kg/m<sup>2</sup> (20,1 – 35,4). Rodinná anamnéza kardiovaskulárnych príhod bola pozitívna u 44 (88 %) pacientov, z nich cca 1/3 mala v rodine minimálne jednu smrteľnú kardiovaskulárnu príhodu. Artériová hypertenzia bola prítomná u 28 (56 %) pacientov. Koronárna choroba srdca bola prítomná u 19 (38 %) pacientov. Medián veku bol 56 rokov v čase prvého infarktu myokardu.

*Tabuľka 1: Charakteristiky súboru pacientov*

Pohlavie	Muži	Ženy	SPOLU
Počet	15	35	50
Hodnota	Priemer	Minimum	Maximum
Vek	63,1	45	80
BMI	26,9	20,1	35,4
	Prítomná	%	
Artériová hypertenzia	28	56	
Koronárna choroba srdca	19	38	
Cievna mozgová príhoda	4	8	
Periférne artériové obliterujúce ochorenie	22	44	
Diabetes mellitus	9	18	
Fajčenie	0	0	
Liečba atorvastatínom	8	16	
Liečba rosuvastatínom	18	36	
Liečba ezetimibom	30	60	
Schválenie žiadosti podľa indikačnej skupiny	Počet		
Indikačná skupina A	12	24	
Indikačná skupina B	29	58	
Indikačná skupina D	9	18	

Periférne obliterujúce artériové ochorenie malo 22 (44 %) pacientov, diabetes mellitus 9 (18 %).

Dĺžka trvania liečby alirokumabom u pacientov bola minimálne 12 mesiacov. Prevažne išlo o pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom, s intoleranciou statínov, prípadne aj ezetimibu, čo nevedlo k efektívnemu ovplyvneniu lipidových parametrov. 9 (18 %) pacientov malo zdokumentovanú familiárnu hypercholesterolémiu, ktorá predstavuje najčastejšiu dedičnú metabolickú poruchu. Podľa najnovších údajov o jej prevalencii v Európe sa vyskytuje u jedného z 250 jedincov v populácii.<sup>2</sup> Cieľové hodnoty LDL-C boli 1,4 mmol/l pre veľmi vysoko rizikových (29 pacientov, t. j. 58 %), 1,8 mmol/l pre vysoko rizikových (12, t. j. 24 %) a 2,6 mmol/l pre stredne rizikových pacientov s FH (9 pacientov, t. j. 18 %).

*Tabuľka 2: Východiskové hodnoty LDL-C a hodnoty po liečbe*

LDL-C	Počet pacientov	Priemer	Minimum	Maximum
Vstupný	50	5,5	3,8	8,5
6 mesiacov	50	2,7	1	3,6
12 mesiacov	50	1,7	0,2	3,4
18 mesiacov	32	1,5	0,2	2,3

## Cieľ

Primárny cieľ – dosiahnutie cieľových hodnôt LDL-C bol v prvej veľmi vysoko rizikovej skupine dosiahnutý po 12 mesiacoch u 18/29 pacientov (62 %), v druhej vysoko rizikovej skupine bol stanovený cieľ dosiahnutý u 10/12 pacientov (83 %) a v tretej stredne rizikovej skupine u 9/9 pacientov (100 %).

Z celkového počtu 50 pacientov 24 (48 %) netolerovalo ani najnižšiu dávku statínu. Z celého súboru je 12 (24 %) pacientov na monoterapii alirokumabom, 12 (24 %) na dvojkombinácii ezetimib + alirokumab, 8 (16 %) na dvojkombinácii statín + alirokumab a 18 (36 %) na trojkombinácii ezetimib + statín + alirokumab.

Pokles LDL-C bol najvýraznejší v skupine s trojkombináciou liečby (18/18 dosiahlo cieľové hodnoty), najnižší pokles LDL-C bol v skupine s monoterapiou (pokles o 60 %).

Zaujímavá je kazuistika pacientky, ktorá má pravdepodobnú familiárnu hypercholesterolémiu (hypercholesterolémia aj u sestry a dcéry), ktorá vo veku 52 rokov prvýkrát prekonala angínu pectoris a vtedy boli zistené vysoké hladiny celkového cholesterolu (8,3 mmol/l), taktiež bol prítomný xantóm Achillovej šľachy. Napriek liečbe ezetimibom prekonala v ďalšom priebehu 3-krát akútnu ischemickú kardiálnu príhodu (liečená 2 x perkutánou koronárnou intervenciou a 1x operačne – bypass koronárnej artérie) a bilaterálnu stenózu krčných tepien (liečené bilaterálnou karotídovou endarterektómiou). Vo veku 61 rokov mala napriek uskutočňujúcej sa liečbe rosuvastatínom a ezetimibom trvale zvýšené hladiny LDL-C. Liečba však nebola kontinuálna – pacientka ju opakovane prerušovala pre výrazné nežiaduce účinky (myalgia). LDL-C bol 6,6 mmol/l. V máji 2019 bol nasadený alirokumab 150 mg s. c. à 2 týždne. Pacientka toleruje túto liečbu veľmi dobre, dodržiava diétny režim, schudla 4 kg, nefajčí. Po 6-, resp. 18-mesačnej liečbe došlo k poklesu hladiny LDL-C na 1,7, resp. 1,4 mmol/l. V januári 2022 bola liečba pacientke zmenená v dávke 300 mg 1 x mesačne vzhľadom na predpoklad lepšej compliance pacientky.

## Diskusia

Tieto výsledky svedčia o vysokej účinnosti alirokumabu pri liečbe pacientov s hypercholesterolémiou, ktorí liečbu statínmi netolerujú. Na základe nášho pozorovania u 9 pacientov s FH si dovoľíme odporúčať prídanie alirokumabu v prípadoch, ak sa nedarí dosiahnuť cieľové hladiny LDL-C u pacientov s FH užívajúcich statíny v minimálnych dávkach

a/alebo užívajúcich ezetimib. Ezetimib bol nasadený u všetkých pacientov, avšak pre nežiaduce účinky liečbu ukončilo 20 (40 %) pacientov. Na základe výsledkov klinickej štúdie IMPROVE-IT (preukázala účinnosť a bezpečnosť ezetimibu aj u pacientov s veľmi vysokým rizikom kardiovaskulárneho ochorenia) odporúčajú posledné usmernenia Európskej kardiologickej spoločnosti/Európskej spoločnosti pre aterosklerózu, aby u pacientov, ktorí nedosahujú cieľové hodnoty liečby pri monoterapii statínmi, bola použitá kombinovaná liečba statínom a ezetimibom.<sup>4</sup>

Alirokumab je inhibítorom PCSK9 a predpokladá sa, že znižuje hladiny LDL-C zvýšením regulácie recyklácie LDL-receptora, ktorý je zodpovedný za odstránenie LDL-C z krvi pomocou endocytózy.<sup>5</sup> Vzhľadom na tento mechanizmus účinku sa očakáva, že účinnosť inhibítorov PCSK9 bude nízka u pacientov s homozygotnými mutáciami LDL-receptora, ktoré vedú k úplnému vyčerpaniu LDL-receptora. Na základe odpovede hladín LDL-C našich pacientov na liečbu alirokumabom predpokladáme, že predstavujú prípady heterozygotných FH, neuskutočnili sme však žiadne genetické testy, aby sme potvrdili povahu ich mutácií. Veríme, že inhibítory PCSK9 predstavujú sľubnú liečbu, keď je k dispozícii zvyškový LDL-receptor.<sup>6</sup>

5

Prevažná väčšina našich pacientov je liečená v sekundárnej prevencii s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Aj v tejto skupine je cca polovica pacientov, ktorí netolerujú žiadnu dávku statínov a pri monoterapii ezetimibom sa nepodarilo dosiahnuť cieľové hladiny lipidov. Po pridaní inhibítora PCSK9 alirokumabu došlo k poklesu LDL-C u všetkých z nich. Chceli by sme poukázať na skupinu 18 (36 %) pacientov, ktorým sme do hypolipidemickej liečby popri alirokumabe a ezetimibe postupne pridali aj rosuvastatín v dávke 5 mg/deň, a to spočiatku obdeň, čo pre intolerantných pacientov predstavovalo minimálne zaťaženie a znesiteľný pocit myalgii. V tejto skupine došlo k najvýraznejšiemu poklesu LDL-C. V našej vzorke pacientov môžeme sledovať postupné približovanie hodnôt LDL-C k optimálnym cieľovým hladinám. Pozoruhodné je, že táto skupina pacientov mala len mierne zvýšené BMI do 30 kg/m<sup>2</sup>. Nízky bol počet pacientov s diabetes mellitus. Ide o najrizikovejšiu skupinu pacientov. O liečbe alirokumabom je potrebné uvažovať aj v primárnej prevencii, keď statínovou liečbou nie je možné dosiahnuť cieľovú hladinu

LDL-cholesterolu. Hypercholesterolémia je známym rizikovým faktorom pre kardiovaskulárne choroby. Pre zníženie rizika je dôležité zníženie hladín lipoproteínového cholesterolu s nízkou hustotou (LDL-C), a to je terapeutický cieľ. U pacientov s hypercholesterolémiou vykazujú pacienti s familiárnou hypercholesterolémiou (FH) extrémne vysoké hladiny LDL-C, rýchlu progresiu aterosklerotických ochorení a vysokú prevalenciu kardiovaskulárnych ochorení. Aby sa zabránilo kardiovaskulárnym ochoreniam, je u pacientov so stredným rizikom dôležité zníženie LDL-C pod 2,6 mmol/l. Ak nie je LDL-C účinne kontrolovaný samotnou perorálnou liečbou, je potrebné pacientovi pridať do liečby inhibítor proproteín konvertázy subtilizín/kexín typu 9 (PCSK9). Alirokumab predstavuje sľubný liečivý prípravok, pretože sa uvádza, že znižuje riziko kardiovaskulárnych ochorení u pacientov s hypercholesterolémiou vrátane pacientov s FH.<sup>3</sup> Aj v tomto súbore neboli počas 18-mesačnej liečby alirokumabom prítomné recidívy atakov ischemických kardiovaskulárnych príhod.

## Záver

6 Na záver možno konštatovať, že alirokumab je veľmi efektívny v liečbe hypercholesterolémie, a to hlavne u pacientov s intoleranciou statínov, resp. pri nedostatočnej účinnosti statínov.

## Literatúra

1. [https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/praluent-150-mg-653126.html#4\\_1](https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/praluent-150-mg-653126.html#4_1)
2. M.Benn, G.F.Watts, A.Tybjerg-Hansen, B.Nordestgaard, *Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217*, Eur. Heart J. 37 (2016) 1384 - 1390.
3. G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek, D.L. Bhatt, V.A. Bittner, R. Diaz, et al. *Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome* N Engl J Med, 379 (2018), pp. 2096-2107
4. Mach F et al. *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (European Heart Journal 2019 -doi: 10.1093/eurheartj/ehz455)*
5. C.P. Cannon, M.A. Blazing, R.P. Giugliano, A. McCagg, J.A.White, et al., *Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes*, N. Engl.J. Med. 372 (25) (2015) 2387-2397

6. EMEA. Alirocumab. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-praluent-ii-42\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-praluent-ii-42_en.pdf) [accessed 27. 12. 20].

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