

Terapie inhibitory PCSK9 u pacientů se statinovou intolerancí

Michaela Šnejdrová, Tereza Altschmiedová

Centrum preventivní kardiologie VFN, III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

SOUHRN

Klíčová slova:

Alirocumab
Evolocumab
Inhibitory PCSK9
Myopatie asociovaná se statiny
Statinová intolerance

Statinová intolerance, jež se manifestuje nejčastěji svalovými obtížemi (myalgie, svalová slabost), může představovat značnou komplikaci v léčbě hypercholesterolemie v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Údaje o prevalenci statinové intolerance se pohybují ve velmi širokém rozmezí, nicméně předpokládá se, že skutečná kompletní statinová intolerance je vzácná. Většina pacientů má pouze parciální statinovou intoleranci, charakterizovanou intolerancí statinu v dávce, která je potřeba k dosažení cílové hodnoty cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-cholesterolu). Jistou nadějí pro pacienty se statinovou intolerancí se staly inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9), nicméně úhradové podmínky těchto léčiv jsou primárně vázány na míru kardiovaskulárního rizika a statinová intolerance, jež znemožňuje léčbu pacienta, je až druhým zvažovaným faktorem.

Inhibitory PCSK9 jsou novou, subkutánně podávanou, vysoce účinnou a dobře tolerovanou hypolipidemic-kou léčbou, v současné době máme k dispozici dvě účinné látky – evolocumab a alirocumab. Hypolipidemic-ký účinek obou léků je velmi podobný, v klinických studiích dosahuje redukce LDL-cholesterolu 50–60 %, a to jak ve studiích, kde byly inhibitory PCSK9 přidávány k vysokým dávkám statinů (studie FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES), tak ve studiích, kambylyzařazenipacientise statinovou intolerancí (GAUSS-2,3, ODYSSEY ALTERNATIVE), kteří statiny neužívali vůbec nebo jen v minimálních dávkách.

Následující sdělení popisuje případ dvou vysoce rizikových pacientů v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění, s parciální statinovou intolerancí, u nichž nasazení inhibitorů PCSK9 vedlo k výraznému poklesu, resp. dosažení cílových hodnot LDL cholesterolu, a tím k ovlivnění kardiovaskulárního rizika.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Keywords:

Alirocumab
Evolocumab
PCSK-9 inhibitors
Statin-associated myopathy
Statin intolerance

Statin intolerance, most often manifested by muscular symptoms (e.g. myalgia, muscle weakness), can be a major complication in the treatment of hypercholesterolemia in the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. The prevalence data of statin intolerance has a very wide range, but absolute statin intolerance is rare. Most patients with statin intolerance suffer from partial intolerance, characterized by statin intolerance at the dose required to reach the LDL-cholesterol target value. A new hope for patients with statin intolerance are the PCSK-9 inhibitors, however the reimbursement conditions of these drugs are mainly linked to patient's cardiovascular risk, and statin intolerance, which can complicate the treatment, is considered as a secondary factor.

PCSK-9 inhibitors are a new, subcutaneously applied, highly efficient and well tolerated lipid lowering treatment, currently available with 2 active substances – evolocumab and alirocumab. The lipid lowering effect of both of them is very similar, in clinical trials they led to LDL-cholesterol reduction by 50–60%, not only in trials where PCSK-9 inhibitors were added to high-dose statin treatment (FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES), but also in trials where patients with statin intolerance (GAUSS-2,3, ODYSSEY ALTERNATIVE) who either did not use statins at all, or only in small doses were included.

The following article describes the case-reports of two high-risk patients in secondary prevention of cardiovascular disease suffering from partial statin intolerance, in whom the addition of PCSK-9 inhibitors led to a significant LDL-cholesterol reduction, achieving the LDL-cholesterol target value and thereby lowering cardiovascular risk.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Michaela Šnejdrová, Ph.D., III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2, e-mail: Michaela.Snejdrova@vfn.cz

Úvod

Problematika statinové intolerance je v posledních letech velmi často diskutovaným tématem. O účinnosti statinů na redukcí kardiovaskulárního rizika dnes, po 30 letech statinů v klinické praxi, již nikdo nepochybuje. Důkazy z velkých randomizovaných studií ukazují, že léčba statinem snižuje riziko závažných kardiovaskulárních (KV) příhod (major adverse cardiac event, MACE) (tj. úmrtí z KV příčin, infarktu myokardu [IM], koronární revaskularizace a cévní mozkové příhody [CMP]) na každé snížení cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-cholesterolu, LDL-C) o 1 mmol/l přibližně o čtvrtinu. Nicméně absolutní přínos léčby statiny závisí na absolutním riziku aterosklerotické KV příhody a absolutní dosažené redukci LDL-C. Statinová terapie redukuje KV riziko tím více, čím déle je užívána.¹ V důsledku takto silné a přesvědčivé evidence samozřejmě počet pacientů užívajících statinovou léčbu stále narůstá, například v České republice přibylo od roku 2011 do roku 2017 přibližně 400 000 pacientů užívajících statiny.^{2,3} Lze tedy vcelku logicky očekávat, že i absolutní počet pacientů, kteří tuto léčbu netolerují, bude narůstat.

Nejčastějším nežádoucím účinkem statinové léčby, který pacienty obtěžuje či limituje v běžném denním životě, je výskyt svalových obtíží, souhrnně označovaných jako myopatie asociované se statiny (statin associated myopathy, SAM). Na to, že se jedná o problematiku opravdu velmi komplikovanou, poukazuje mimo jiné velmi široké rozmezí uváděné prevalence. Ta je udávána v rozmezí 1–29 % podle toho, zda se jedná o data z randomizovaných klinických studií (výskyt 1–5 %) či data z registrů a observačních studií (11–29 %). Samozřejmě, že každý z uvedených údajů má své limity. Z randomizovaných studií jsou často vyloučeni pacienti rizikováni pro vznik myopatie (starší pacienti, pacienti s anamnézou svalových bolestí, jedinci s revmatologickými onemocněními apod.), naopak observačním studiím často chybějí kontrolní skupiny.^{4,5} Diagnostika statinové intolerance je navíc velmi ošemetná, protože až na menšinové množství případů, kdy jsou klinické obtíže doprovázeny laboratorním nálezem (signifikantní zvýšení koncentrace kreatininázy, CK), se jedná o subjektivní hodnocení pacientem. Do hry tedy vstupuje, zejména u lehčích forem, kdy je subjektivní vnímání pacientem zcela klíčové, hned několik dalších proměnných, mimo jiné práh bolesti každého jedince a míra tolerance k občasnému lehkému svalovému diskomfortu. Často se tak setkáváme se skutečností, kdy pacient (zejména pacient ve velmi vysokém riziku, např. po akutním IM) s odstupem času, po vyzkoušení všech ostatních statinů připustí toleranci některého již dříve užívaného. O velkém psychogenním podílu, vycházejícím mimo jiné z negativních informací poskytovaných médii svědčí také výsledky studie ASCOT, kde výskyt myopatií po odslepení studie (tedy poté, co se pacienti dozvěděli, že užívají atorvastatin) stoupl o 15 %.⁶

Rovněž definice statinové intolerance v odborné literatuře není zcela uniformní. V roce 2014 definovala National Lipid Association (NLA) statinovou intoleranci jako neschopnost tolerovat minimálně dva statiny (minimálně jeden z nich musí být testován v nejnižší denní dávce, druhý statin v jakékoliv dávce), přičemž intolerance je vyjád-

řena subjektivními obtížemi nebo abnormálními laboratorními hodnotami (elevace CK, hepatopatie), které jsou v přímé návaznosti na zahájení statinové léčby a ustupují po jejím přerušení.⁷ Definice SAM podle konsenzu European Atherosclerosis Society je orientována velmi klinicky, kromě elevace CK > čtyřnásobek horní hranice normy zdůrazňuje zejména charakter svalových obtíží a jejich návaznost na statinovou léčbu, a to nejen vznik po jejich nasazení, ale také ústup po vysazení a znovuobjevení po opětovném navrácení do medikace.⁸ Ještě specifitější je definice statinové intolerance Canadian Consensus Working Group z roku 2016, která navíc (kromě elevace biomarkerů, charakteru obtíží a návaznosti na zahájení/ukončení statinové léčby) zdůrazňuje, že aby byl syndrom kvalifikován jako SAM, musejí být vyloučeny možné lékové interakce či predisponující faktory, které by mohly myopatické obtíže způsobit. Navíc jsou v této definici specifikovány konkrétní statiny, opět musejí být otestovány minimálně dva zahrnující atorvastatin a rosuvastatin.⁹ Z klinického pohledu se jako velmi praktické jeví rozlišení statinové intolerance na kompletní, kdy pacient netoleruje ani jeden ze tří běžně užívaných statinů – rosuva-, atorva-, simvastatin v jejich obvyklé nejnižší počáteční dávce, a parciální, která se vyznačuje neschopností tolerovat statin v dávce požadované k dosažení terapeutického cíle.¹⁰

Vzhledem k poměrně častému výskytu statinové intolerance v populaci by se dalo očekávat, že pacienti se statinovou intolerancí budou jedni z těch, u kterých bude indikována léčba novou lékovou skupinou – inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9). Nicméně není tomu tak. Samotná statinová intolerance není indikací k léčbě. Oba v současné době na českém trhu dostupné inhibitory PCSK9, evolocumab (Repatha, Amgen) i alirocumab (Praluent, Sanofi-Regeneron), jsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (HeFH) s koncentrací LDL-C $\geq 4,0$ mmol/l a u pacientů ve velmi vysokém KV riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (KVO) s koncentrací LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l, v obou případech navzdory vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě. Problematika statinové intolerance, resp. parciální statinové intolerance, je zmíněna vlastně již v definici vysoce intenzivní hypolipidemické terapie, která je v úhradových podmínkách definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu, v případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovanou dávkou jednoho jiného statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem, jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno. Zamyslíme-li se nad interpretací této formulace, je v případě parciální statinové intolerance dávka atorvastatinu 10 mg vlastně vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbou. Statinová intolerance jako taková (mysleno tedy zřejmě kompletní) je pak definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovunasazení statinu. Za statinovou intolerancí nelze považovat zvýšení CK nepřesahující čtyřnásobek horní meze bez klinické symptomatologie. Z uvedeného tedy vyplývá, že u pacientů se statinovou

intolerancí léčba může být indikována teprve při překročení požadovaných hodnot LDL-C u pacientů s HeFH a pacientů v sekundární prevenci KVO.

Následující kazuistiky popisují nasazení a efektivitu léčby u dvou vysoce rizikových pacientů v sekundární prevenci KVO se statinovou intolerancí.

Kazuistika 1

První kazuistika popisuje případ 60letého pacienta s hypercholesterolemií, hypertonií, nekuřáka, který prodělal v září roku 2017 infarkt myokardu bez elevací úseku ST (non-STEMI) spodní stěny. Byl akutně ošetřen na kardiologickém oddělení nemocnice v místě bydliště, při selektivní koronarografii (SKG) byla popsána významná 90% stenóza arteria coronaria dextra (ACD), která byla ošetřena perkutánní intervencí (PCI) s implantací lékového stentu (DES), na ostatních koronárních tepnách byly popsány jen hemodynamicky nevýznamné, nástěnné aterosklerotické změny. Po infarktu byla zahájena standardní duální protidestičková léčba (DAPT), k chronické terapii inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) byl přidán beta-blokátor, nasazen vysokodávkový statin – atorvastatin v dávce 80 mg, pacient byl předán do péče ambulantního kardiologa v místě bydliště. Zde na kontrole po dvou měsících byl sice zaznamenán pokles ve všech parametrech lipidogramu, z původní koncentrace celkového cholesterolu (total cholesterol, TC) 6,7 mmol/l došlo k poklesu na 3,9 mmol/l, koncentrace LDL-C se snížila z 4,5 mmol/l na 2,61 mmol/l, snížila se koncentrace cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL-cholesterolu, HDL-C) z 1,2 mmol/l na 1,0 mmol/l a poklesla také koncentrace triglyceridů (TG) z lehce vyšší 1,82 mmol/l na 1,2 mmol/l. Při této kontrole bohužel pacient udával bolest svalů stehna a paží, která se v mírné formě objevila přibližně dva týdny po nasazení léčby a postupně progredovala až do kontroly, laboratorně byla zaznamenána také elevace CK (12 μ kat/l). Dispenzarizující kardiolog se rozhodl pro výměnu atorvastatinu za nižší dávku (20 mg) jiného (většinou lépe tolerovaného) rosuvastatinu. Nicméně na této dávce měl pacient nadále svalové obtíže, tentokrát již jen s lehce vyššími koncentracemi CK. Po devíti měsících snažení o nasazení alespoň malé dávky atorvastatinu či rosuvastatinu byl nasazen v dubnu 2018 fluvastatin v dávce 80 mg. Při této terapii byl pacient nadále bez obtíží, léčbu subjektivně toleroval velmi dobře. Při této léčbě byl v říjnu 2018 prezentován ke zvážení terapie inhibitory PCSK9 v Centru preventivní kardiologie VFN, při prvním vyšetření měl TC 5,16 mmol/l, LDL-C 3,48 mmol/l, HDL-C 1,02 mmol/l, TG 1,47 mmol/l. Na základě dostupných a doložených anamnestických dat byla u pacienta indikována terapie inhibitory PCSK9, konkrétně jsme se rozhodli pro nasazení alirocumabu (Praluent) v dávce 75 mg s.c. à 2 týdny. Při kontrole ve 12. týdnu léčby byly zaznamenány žádoucí změny v lipidogramu – pokles TC na 2,33 mmol/l, koncentrace LDL-C dosáhla 0,96 mmol/l, HDL-C 1,12 mmol/l, TG 1,06 mmol/l. Léčba je velmi dobře tolerována, se subkutánní aplikací nemá pacient žádné problémy. Kontrola po 24 týdnech léčby, která je nezbytná k posouzení účinnosti (dosažení cílové hodnoty LDL-C dle rizikové skupiny pacienta), zatím nebyla prove-

dena, nicméně dle výsledků z 12. týdne lze očekávat, že v terapii budeme pokračovat.

Diskuse

V souvislosti s výše uvedenou kazuistikou se nabízejí dvě otázky. Tou první je, proč, přestože nebylo dosaženo cílových hodnot LDL-C, nebyla zahájena kombinační léčba s ezetimibem. V úhradových podmínkách SÚKL je mj. uvedeno, že relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu v kombinaci se statiny (kromě jeho kontraindikace nebo nesnášenlivosti) může být u nových pacientů, kteří vyžadují vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu, např. počáteční koncentrace LDL-C o více než 50 % vyšší než cílová koncentrace LDL-C dle míry KV rizika. Pro skupinu pacientů, kteří již užívají intenzivní statinovou léčbu, ale bez kombinace s ezetimibem, může být opět relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu fakt, že stávající dosažená koncentrace LDL-C je stále o více než 20 % vyšší než cílová koncentrace LDL-C dle jejich KV rizika. V případě našeho pacienta tedy byla tato podmínka jednoznačně splněna – při vstupní hodnotě LDL-C 3,48 mmol/l na terapii fluvastatinem bychom mohli očekávat pokles přibližně o 20–25 % – tedy na hodnoty LDL-C okolo 3 mmol/l nebo lehce pod tuto hranici, tedy vzdálené cílové hodnotě LDL-C pro pacienty ve velmi vysokém riziku (< 1,8 mmol/l), naopak při poklesu LDL-C pod 3 mmol/l by mohl být pacient dále diskvalifikován k zahájení terapie inhibitory PCSK9.

Druhou otázkou, která se nabízí, je, zdali je terapie fluvastatinem dostatečná k redukci KV rizika a zdali by tato terapie při intoleranci atorvastatinu a rosuvastatinu měla být vůbec zkoušena. Je pravda že hypolipidemický účinek fluvastatinu je nižší, nicméně jeho pozitivní vliv na KV morbiditu a mortalitu u pacientů v různém kardiiovaskulárním riziku, včetně těch nejrizikovějších, prokázala řada klinických studií. Účinnost terapie fluvastatinem v dávce 80 mg denně byla testována např. ve studii LIPS, do které bylo zařazeno téměř 1 700 pacientů se stabilní či nestabilní anginou pectoris, popř. s němou ischemií, podstupujících svoji první perkutánní koronární intervenci (PCI), kteří byli randomizováni k léčbě fluvastatinem 40 mg 2x denně vs. placebo. Terapie fluvastatinem vedla k 22% poklesu relativního rizika MACE, nezávisle na vstupní koncentraci cholesterolu.¹¹ Metaanalýza z roku 2004, která zahrnovala všechny klinické studie hodnotící efekt fluvastatinu na MACE u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (IChS), prokázala, že léčba fluvastatinem je asociována se 47% poklesem mortality z KV příčin a 35% redukcí celkové mortality ve srovnání s placebem.¹²

Velkou výhodou fluvastatinu je navíc velmi dobrá snášenlivost, na rozdíl od atorvastatinu a simvastatinu není metabolizován přes izoformu cytochromu p450 CYP3A4 (přes kterou je metabolizována celá řada běžně užívaných farmak včetně verapamilu, amiodaronu či nifedipinu), ale přes izoformu CYP2C9, čímž předcházíme riziku lékových interakcí a snižujeme riziko myopatie. V analýze téměř 9 000 hypercholesterolemických pacientů léčených fluvastatinem, výskyt elevace CK nad pěti- a desetinásobek horní hranice normy nebyl statisticky významný v porovnání s placebem.¹³

Kazuistika 2

Druhá kazuistika popisuje případ 68letého pacienta, celoživotně aktivně žijícího jedince (rekreačně běh dvakrát až třikrát týdně), nekuřáka, který se od r. 1998 léčil pro hypercholesterolemii, v roce 2002 pak byly opakovaně zaznamenány vyšší hodnoty krevního tlaku, při monoterapii ACEI (perindopril 5 mg) byl nadále dobře kompenzovaný. Počáteční hodnoty lipidogramu v roce 1998 byly TC 7,43 mmol/l, LDL-C 4,82 mmol/l, HDL-C 1,4 mmol/l, TG 1,2 mmol/l. V rodinné anamnéze nebyl zachycen zvýšený výskyt KVO onemocnění, matka zemřela v 70 letech na nádor mozku, otec sice zemřel na IM, ale až v 72 letech, oba pacientovi bratři mají jen lehce zvýšenou koncentraci cholesterolu a oba jsou doposud bez manifestace KVO, dvě děti jsou zdravé. Podle skórovacího systému Dutch Lipid Clinic Network Score je tedy diagnóza FH nepravděpodobná, jedná se nejspíše o polygenní hypercholesterolemii. Po záchytu hypercholesterolemie byla prakticky ihned zahájena statinová terapie, vzhledem k životnímu stylu pacienta bylo a je zřejmé, že v režimových opatřeních velké rezervy nejsou (zdravě se stravující sportovec). V průběhu následujících let byly zkoušeny různé statiny (lovastatin, fluvastatin 80 mg, simvastatin 20 mg, atorvastatin 10 mg), všechny s částečným hypolipidemickým efektem, nicméně léčba všemi uvedenými přípravky byla doprovázena nejprve svalovou slabostí a nevykonností a posléze i svalovou bolestí, při kontrolách opakovaně zaznamenaná elevace CK (do 10 μ kat/l), jehož interpretace je ale samozřejmě, vzhledem k pravidelnému běhu, lehce limitována. Vzhledem k tomu, že se jednalo pacienta v primární prevenci, byla období léčby střídána s delšími úseky bez farmakoterapie. V r. 2012 při pravidelném běhu se objevila bolest za sternem, přivolaná posádka RZP konstatovala infarkt myokardu s elevací úseku ST (STEMI) přední stěny, pacient byl transportován přímo do katetizační laboratoře, kde byl při selektivní koronarografii (SKG) zjištěn uzávěr v proximální části ramus interventricularis anterior (RIA) a dále 60% stenóza ve střední části ACD, jejíž případná intervence byla odložena až po doplnění klinické závažnosti zátěžovou scintigrafii myokardu (nakonec pro příznivý nálezní neintervenoována). Při dimisi kromě DAPT nasazen také statin, vzhledem k anamnéze statinové intolerance ošetřující lékař volil rosuvastatin, nicméně v dávce stále odpovídající vysokodávkovému režimu – 20 mg. Po několikaměsíčním období svalového diskomfortu a svalových bolestí, které pacient hodnotil jako snesitelné, ale limitující v jeho snaze k návratu k dřívější pohybové aktivitě, byla dávka rosuvastatinu redukována na 10 mg denně; rok po IM, při současném nasazení ezetimibu 10 mg, byl rosuvastatin zcela vysazen. Při monoterapii ezetimibem se hodnota LDL cholesterolu pohybovala okolo 4 mmol/l, proto se dispenzarizující kardiolog rozhodl zkusit podání rosuvastatinu v atypickém dávkovacím schématu, 5 mg nejprve 2x, poté 3x týdně. Tuto terapii rosuvastatin 5 mg obden + ezetimib 10 mg pacient užíval přibližně od r. 2015, v létě 2018 byl odeslán do Centra preventivní kardiologie VFN s žádostí o preskripci terapie inhibitory PCSK9. Dle dostupných hodnot lipidogramu při stabilní léčbě (TC 5,76 mmol/l, LDL-C 3,74 mmol/l, HDL-C 1,36 mmol/l, TG 0,95 mmol/l) splňoval úhradové podmínky k nasazení terapie inhibitory PCSK9, statinová intolerance

byla v dokumentaci odesílajícího kardiologa velmi dobře zdokumentována. V srpnu 2018 byl tedy předepsán evolocumab – Repatha 140 mg s.c. à dva týdny. Léčbu pacient toleruje velmi dobře, při kontrole ve 12. týdnu došlo k žádoucím poklesům lipidogramu (TC 3,59 mmol/l, LDL-C 1,32 mmol/l, HDL-C 1,98 mmol/l, TG 0,65 mmol/l), při kontrole ve 24. týdnu léčby požadovaný pokles LDL-C trvá (1,67 mmol/l). V porovnání s výchozí hodnotou tedy došlo k poklesu LDL-C o 55,35 %.

Diskuse

Statinová intolerance zejména u pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS) představuje velkou komplikaci. Na jedné straně stojí jednoznačné doporučení vysokodávkových statinů po AKS, na straně druhé skutečnost, že s narůstající dávkou statinu narůstá i riziko nežádoucích účinků. Velmi často tak stojíme před rozhodnutím, zdali se přísně držet doporučení odborných společností či u pacientů s anamnézou statinové intolerance volit raději nižší dávku statinu s vidinou event. navýšení při dobré toleranci (a zlepšit tím compliance pacienta), event. v kombinaci s jiným nestatinovým hypolipidemikem – ezetimibem, jehož účinnost při redukci KV rizika prokázala studie IMPROVE-IT.¹⁴ Zaměříme-li se na podávání statinů v atypických dávkovacích schématech a velmi nízkých dávkách, existují práce, které prokázaly, že např. rosuvastatin podávaný 1–2x týdně (v průměrné dávce 10 mg/týden) je schopen snížit LDL-C o 23–29 %.^{15,16} Na druhou stranu údajů o účinnosti terapie inhibitory PCSK9 na výskyt KV příhod a mortalitu z KV příčin u pacientů léčených nízkými dávkami statinů mnoho nemáme. Ve studii FOURIER s evolocumabem užívalo vysokodávkové statiny téměř 70 % pacientů, střední dávku statinů (tedy dávku, vedoucí k redukci LDL-C o 30–50 %) 30 % pacientů a pouze zanedbatelné množství 0,3 % pacientů mělo dávku statinů nízkou (nebo neurčenou).¹⁷ V alirocumabové studii ODYSSEY OUTCOMES bylo zastoupení pacientů na terapii vysokými dávkami statinů (atorvastatin 40–80 mg, rosuvastatin 20–40 mg) ještě vyšší, což při skladbě pacientů (1–12 měsíců po AKS) není překvapující. Nízkou nebo střední dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu užívalo pouze 8,8 % pacientů.¹⁸ Alespoň nějaké informace o přidání inhibitoru PCSK9 k nízké/střední dávce statinu přinesla studie LAPLACE-2, 12týdenní studie, která měla za cíl hodnotit účinnost a toleranci evolocumabu v kombinaci se střední a vysokou dávkou statinů. Do této studie bylo zařazeno 2 067 pacientů, kteří byli v prvním kroku randomizováni ke statinové terapii střednědávkové (rosuvastatin 5 mg, atorvastatin 10 mg, simvastatin 40 mg) nebo vysokodávkové (rosuvastatin 40 mg, atorvastatin 80 mg), po čtyřech týdnech pak pacienti byli dále randomizováni k přidání evolocumabu (140 mg s.c. à dva týdny nebo 420 mg s.c. à čtyři týdny v.s. placebo) a přidání ezetimibu 10 mg v.s. placebo, čímž vzniklo celkem 24 skupin. Studie prokázala, že přidání evolocumabu vede k podobnému procentuálnímu snížení LDL-C a dosažení koncentrace LDL-C bez ohledu na výchozí typ statinu a jeho dávku, resp. koncentrace LDL-C byla redukována ve skupině se střední dávkou statinu o 66 % při dávkování evolocumabu 140 mg à dva týdny a o 63 % při dávkování evolocu-

mabu 420 mg s.c. à čtyři týdny ve srovnání s placebem. Ve skupinách pacientů léčených vysokou dávkou statinů byla redukce LDL-C 75 % (při obou dávkách evolocumabu identicky).¹⁹ Podobnost dosažených koncentrací LDL-C může odrážet vyšší regulaci koncentrací PCSK9 při terapii statinem s vysokou intenzitou. Tvorba PCSK9 i LDL-receptoru je řízena na úrovni transkripce intracelulární koncentrace cholesterolu prostřednictvím proteinu SREBP2 (sterol-responsive element binding protein 2), z klinického hlediska je velmi důležitou skutečností, že léčba statiny zvyšuje koncentraci PCSK-9 v plazmě (např. při léčbě 40 mg atorvastatinu denně došlo u pacientů s dyslipidemií ke zvýšení koncentrace PCSK9 v cirkulaci o 34 %), inhibice PCSK9 může naopak významně potencovat LDL-C snižující účinek statinů.^{20,21} Stejně tak i ve studii LAPLACE-2 bylo u pacientů léčených střední dávkou statinů a zároveň evolocumabem zaznamenáno mírně vyšší průměrné procentuální snížení koncentrací PCSK9 než u pacientů léčených vysokodávkovým statinem.

Závěr

Uvedení inhibitorů PCSK9 do klinické praxe v České republice bylo dlouho očekáváno a pacienti s parciální či kompletní statinovou intolerancí, kteří nedosahují při maximální tolerované hypolipidemické léčbě cílových hodnot LDL-C pro danou kategorii KV rizika, byli jedni z adeptů, u nichž jsme na uvedení této léčby do praxe spoléhali. Samotná statinová intolerance ovšem není indikací k léčbě inhibitory PCSK9, pro jejich nasazení je nezbytné splnění všech úhradových podmínek – léčba je hrazena u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií s koncentrací LDL-C $\geq 4,0$ mmol/l a u pacientů ve velmi vysokém KV riziku s manifestním KVO s koncentrací LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l, v obou případech navzdory maximální tolerované hypolipidemické léčbě (což může být v případě dokumentované kompletní statinové intolerance i absence statinové léčby).

Ve většině klinických studií, jež testují účinnost a bezpečnost inhibitorů PCSK9, byly inhibitory PCSK9 přidávány do kombinace ke statinům, nicméně oba uvedené přípravky byly také studovány ve skupinách pacientů se statinovou intolerancí – evolocumab ve studii GAUSS-2, GAUSS-3, alirocumab ve studii ODYSSEY ALTERNATIVE. Při terapii evolocumabem v dávce 140 mg s.c. à dva týdny ve studii GAUSS-2 došlo k poklesu LDL-C ve 12. týdnu o 53 %, při dávkování 420 mg s.c. 1x měsíčně o 56 %, výsledky studie ODYSSEY ALTERNATIVE byly velmi podobné (i když uspořádání studie bylo do jisté míry odlišné), po 24 týdnech léčby byl zaznamenán v alirocumabové větvi (alirocumab 75 mg s.c. à dva týdny, ve 12. týdnu navýšení na 150 mg s.c. à dva týdny při nedosažení cílové hodnoty LDL-C) pokles LDL-C o 52,2 %.

Všechny tři uvedené studie u pacientů se statinovou intolerancí se ale zaměřovaly pouze na účinnost ve smyslu vývoje lipidového spektra a bezpečnost léčby inhibitory PCSK9, nikoliv na ovlivnění morbidity a mortality z KV příčin. Je otázkou, zdali výsledky studií FOURIER a ODYSSEY OUTCOMES, kdy byly inhibitory PCSK9 přidávány povětšinou k vysokodávkovým statinům, můžeme extrapolovat i na populaci pacientů buď zcela bez terapie statiny, či

na nízkých dávkách statinů, každopádně hypolipidemický účinek byl v těchto studiích velmi podobný (ve studii FOURIER pokles LDL-C průměrně o 59 %, ve studii ODYSSEY OUTCOMES pokles LDL-C o 54,7 %).

Závěrem lze říci, že se jedná o velmi slibnou novou léčkovou skupinu, která, zejména u pacientů netolerujících dosavadní terapii, přináší možnost účinné léčby.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Michaela Šnejdrová – Amgen, Sanofi-Regeneron, Servier, Mylan (konzultace a přednášková činnost).

Tereza Altschmiedová – žádný střet zájmů.

Odkaz na článek online

<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=101&pid=1146>

Literatura

1. R. Collins, C. Reith, J. Emberson, et al., Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy, *Lancet* 388 (2016) 2532–2561.
2. Souhrnné údaje o dodávkách léčivých přípravků do lékáren a jiných zdravotnických zařízení dle léčivé látky a cesty podání za rok 2011. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné na <http://www.sukl.cz/rok-2011>.
3. Souhrnné údaje o dodávkách léčivých přípravků do lékáren a jiných zdravotnických zařízení dle léčivé látky a cesty podání za rok 2017. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné na <http://www.sukl.cz/rok-2017>.
4. U. Laufs, K.J. Filipiak, I. Gouni-Berthold, et al., Practical aspects in the management of statin-associated muscle symptoms (SAMS), *Atherosclerosis. Supplements* 26 (2017) 45–55.
5. D. Pella, A. Gvozdjáková, M. Vrablík, et al., Myopatie asociovaná se statiny: klinické doporučení Slovenskej asociácie aterosklerózy a České společnosti pro aterosklerózu, *Athero Review* 1 (2016) 7–13.
6. A. Gupta, D. Thompson, A. Whitehouse, et al., Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomized double blind placebo-controlled trial and its non-randomized non blind extension phase, *Lancet* 389 (2017) 2473–2481.
7. T.A. Jacobson, M.K. Ito, K.C. Maki, et al. National Lipid Association recommendation for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 – executive summary. *Journal of Clinical Lipidology* 8 (2014) 473–488.
8. E.S. Stroes, P.D. Thompson, A. Corsini, et al., Statin associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management, *European Heart Journal* 14 (2015) 935–955.
9. G.B. Mancini, S. Baker, J. Bergeron, et al., Diagnosis, prevention and management of statin adverse effect and intolerance: Canadian Working Group Consensus Update (2016), *Canadian Journal of Cardiology* 32 (2016) S35–S65.
10. T. Štulc, Š. Beránková, R. Česka, Praktický přístup ke statinové intoleranci, *Vnitřní Lékařství* 61 (2015) 936–941.
11. P.W. Serruys, P. de Feyter, C. Macaya, et al., Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial, *Journal of the American Medical Association* 287 (2002) 3215–3222.
12. C.M. Ballantyne, G. Riegger, N. Moore, et al., Fluvastatin reduces cardiac mortality in patients with coronary heart disease, *Cardiovascular Drugs and Therapy* 18 (2004) 67–75.
13. R. Bengeozzi, M. Bortolini, Y. Jia, et al., Frequency of creatine kinase elevation during treatment with fluvastatin, *American Journal of Cardiology* 89 (2002) 231–233.

14. C. Cannon, M.A. Blazing, R.P. Giugliano, et al., Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes, *New England Journal of Medicine* 372 (2015) 2378–2397.
15. J.F. Ruisinger, J.M. Backes, C.A. Gibson, et al., Once a week rosuvastatin (2.5–20 mg) in patients with previous statin intolerance, *American Journal of Cardiology* 103 (2009) 393–394.
16. M. Gadarla, A.K. Kearns, P.D. Thompson, et al. Efficacy of rosuvastatin (5 mg and 10 mg) twice a week in patients intolerant to daily statins, *American Journal of Cardiology* 101 (2008) 1747–1748.
17. M.S. Sabatine, R.P. Giugliano, A.C. Keech, et al., Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease, *New England Journal of Medicine* 376 (2017) 1713–1722.
18. G.G. Schwartz, P.G. Steg, M.Szarek, et al., Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome, *New England Journal of Medicine* 379 (2018) 2097–2107.
19. J.G. Robinson, B.S. Nedergaard, W.J. Roger, et al., Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia. The LAPLACE-2 randomized clinical trial, *Journal of the American Medical Association* 311 (2014) 1870–1883.
20. S. Poirier, G. Mayer, V. Poupon, et al., Dissection of endogenous cellular pathways of PCSK9 induced low density lipoprotein receptor degradation: evidence for intracellular route, *Journal of Biological Chemistry* 284 (2009) 28856–28864.
21. V. Bláha, Léčba hypercholesterolemie inhibitory PCSK9, *Interní Medicína* 2014 (16) 179–183.



CURRICULUM VITAE

MUDr. Michaela Šnejdrová, Ph.D., ukončila v roce 2005 studium na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze a týž rok nastoupila jako sekundární lékařka a současně studentka postgraduálního studia na III. interní kliniku Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. V roce 2011 složila atestační zkoušku v oboru vnitřní lékařství, v roce 2012 obhájila disertační práci na téma „Izofomy apolipoproteinu E a funkční stav ve stáří“ a získala titul Ph.D. Po celou dobu svého profesního života působí na III. interní klinice VFN, po ukončení postgraduálního studia pracuje rovněž jako odborná asistentka na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy. Hlavním specializačním oborem MUDr. Šnejdrové je preventivní kardiologie zejména se zaměřením na poruchy lipoproteinového metabolismu. Od roku 2008 působí v Centru preventivní kardiologie VFN.