

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in the treatment of a patient with dyslipidemia and myopathy

Využití inhibitoru proprotein konvertázy subtilizin/kexin 9 v léčbě pacienta s dyslipidemií a myopatií

Nesvadba M^{1,2}, Cmorej PCh^{3,4}, Vostrý M³, Peřan D^{5,6}, Bureš P⁴, Kohlová A^{3,7}

¹Ordinace praktického lékaře v Turnově, Czech Republic

Nesvadba M, Cmorej PCh, Vostrý M, Peřan D, Bureš P, Kohlová A. **Proprotein invertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in the treatment of a patient with dyslipidaemia and myopathy.** Cardiology Lett. 2019;28(4–5):184–187
Abstract. We present a 46-year-old patient with mixed dyslipidaemia and muscle pain. This patient, despite his low age, had a myocardial infarction and was subsequently indicated for the treatment of dyslipidaemia in secondary prevention. Significant elevation of creatine kinase occurred at the beginning of statin therapy. For this reason statins were discontinued and the patient was referred to a lipidology clinic. Ezetimibe and fenofibrate were used in the clinic. These drugs did not achieve the LDL-cholesterol target and therefore the proprotein convertase inhibitor subtilisin / kexin type 9 (PCSK9), with excellent tolerance and desirable reduction in LDL-cholesterol was chosen. Ref. 14, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk
Key words: mixed dyslipidaemia – inhibitor of PCSK9 – myopathy – evolokumab

Nesvadba M, Cmorej PCh, Vostrý M, Peřan D, Bureš P, Kohlová A. **Využití inhibitoru proprotein konvertázy subtilizin/kexin 9 v léčbě pacienta s dyslipidemií a myopatií.** Cardiology Lett. 2019;28(4–5):184–187
Abstrakt. Prezентujeme 46-letého pacienta se smíšenou dyslipidemií a svalovou bolestí. Tento pacient, navzdory svému nízkému věku, prodělal infarkt myokardu a následně byl indikován k terapii dyslipidémie v rámci sekundární prevence. V úvodu terapie statiny došlo k výrazné elevaci kreatin kinázy. Z tohoto důvodu byly statiny vysazeny a pacient byl referován do lipidologické poradny. V poradně byl nasazen ezetimib a fenofibrát. Těmito léky nebylo dosaženo cílových hodnot LDL-cholesterolu, a proto byla zvolena terapie inhibitorem proprotein konvertázy subtilizin/kexin typu 9 (PCSK9) s výbornou tolerancí i potřebným poklesem cílových hodnot LDL-cholesterolu. Lit. 14, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk
Klíčová slova: smíšená dyslipidémie – inhibitor PCSK9 – myopatie – evolokumab

Nejčastější příčinou mortality a morbidit v naší populaci stále zůstávají kardiovaskulární onemocnění, mezi jejichž kauzální příčiny patří dyslipidémie. Ovlivnění dyslipidémie je nástrojem, který výrazně snižuje kardiovaskulární riziko (1). Pečlivý výběr a správná volba vhodného hypolipidemika jsou klíčovými fak-

tory ovlivnění celkového lipidového spektra. Statiny jsou lékem první volby, které budou zvažovány ke snížení kardiovaskulárního rizika s přihlédnutím k individuálním terapeutickým potřebám pacienta. Individuální přístup k terapii pacienta s dyslipidemií bude zahrnovat analýzu několika faktorů, včetně preskripčního

Z ¹Ordinace praktického lékaře v Turnově, Česká republika, ²Vysoké školy zdravotnictví a sociální práce sv. Alžbety v Bratislavě, Slovenská republika, ³Fakulty zdravotnických studií, Univerzita Jana Evangelisty Purkyně v Ústí nad Labem, Česká republika, ⁴Zdravotnické záchranné služby Ústeckého kraje, p. o., Česká republika, ⁵Zdravotnické záchranné služby hl. m. Prahy, Praha, Česká republika, ⁶Kabinetu veřejného zdravotnictví, 3. lékařská fakulta UK v Praze, Praha, Česká republika a ⁷Ústavu ošetrovateľstva, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislavě, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 9. júla 2019; prijaté dňa 10. októbra 2019
Adresa pre korešpondenciu: PhDr. Mgr. et Mgr. Patrik Christian Cmorej, PhD., MHA, Zdravotnícká záchranná služba Ústeckého kraje, p. o., Sociální péče 799/7A, 400 11 Ústí nad Labem, Česká republika, e-mail: cmorej.patrik@zssuk.cz

omezení v podmínkách praktického lékaře. Dalším z faktorů, který může ovlivnit léčbu dyslipidémie je vznik myopatie s elevací kreatinkinázy, tzv. statiny asociovaná myopatie (SAM). Podle konsensu European Atherosclerosis Society je diagnóza SAM klinická a je postavena na základě charakteru svalových symptomů, elevace kreatinkinázy nad 4-násobek stanoveného horního limitu ve 2 vyšetřeních v průběhu 2 týdnů a časového vztahu k léčbě statinem (zahájení, přerušení, opětovné podání). Dalšími testy, které mohou přispět k diagnóze SAM jsou objektivní vyšetření svalové síly, farmakogenetické vyšetření a svalová biopsie. Doporučený management léčby pacientů se SAM se liší v závislosti na koncentraci kreatinkinázy (2). V případě selhání terapie SAM přerušením či snížením dávky statinu je na místě poskytnout pacientovi alternativní terapii. Taková to alternativní terapie může být zastoupena inhibitory PCSK9 za splnění úhradových kritérií. Frekvence statinové intolerance se pohybuje v rozpětí od 1 – 20 % v různých publikovaných souborech. Protože neexistuje dostatečně specifický a senzitivní laboratorní marker SAM v běžné klinické praxi, je vhodné používání skórovacích systémů určujících pravděpodobnost SAM na základě charakteru symptomů. Existuje řada rizikových faktorů rozvoje SAM včetně lékových interakcí, které musíme zhodnotit a snažit se je eliminovat již před zahájením léčby. Z hlediska terapie je vhodné připomenout, že většina pacientů se SAM je schopna tolerovat jiný statin nebo jiné dávkování. V případě úplné intolerance (po vyzkoušení nejméně 2 až 3 různých typů statinů) volíme terapii založenou na jiných hypolipidemiích. V tomto směru jsou jistě nadějí nové léčebné možnosti prezentované inhibitory PCSK9 (2,3). Nová skupina léků, tzv. inhibitory PCSK9 představují biologickou léčbu hypercholesterolémie. Jedná se o monoklonální protilátky proti tomuto klíčovému enzymu, který ovlivňuje funkci LDL-cholesterolu (4). PCSK9 je enzym exprimovaný ve více tkáních a buněčných kulturách. Poprvé byl popsán Abifadelovou et al. v roce 2003 u rodiny s autosomálně dominantní hypercholesterolémií. V játrech je schopen se navázat na LDL-receptor a zabránit jeho následné recyklaci a prezentaci na povrchu jaterních buněk. Enzym PCSK9 má za následek snížení počtu LDL-receptorů s nedostatečným vychytáváním LDL-cholesterolu z plazmy. Nevyhnutelným důsledkem je zvýšení plazmatické koncentrace LDL (5). Dostupné klinické studie potvrdily příznivý účinek inhibitoru PCSK9 na snížení celkového cholesterolu a hlavně plazmatického LDL-cholesterolu. (6). V níže uvedené kazuistice popisujeme pacienta se svalovými bolestmi, u něhož byla řešena hypolipidemická terapie ve spolupráci s lipidologickou poradnou s úspěšnou terapií inhibitorem PCSK9.

Kazuistika

Prezentujeme 46-letého muže, který po prodělaném infarktu myokardu v terénu dlouhodobé nedostatečné kompenzace arteriální hypertenze, nikotinismu a středně těžkého astma

bronchiale byl v sekundární prevenci léčen statinem. Pro trvalou myopatie byl statin u pacienta vysazen a následně byl odeslán do lipidologické poradny. V anamnéze dominovala informace o prodělaném akutním STEMI řešeného aorto-koronárním bypassesem před dvěma lety. Před rokem byl u pacienta diagnostikován diabetes mellitus 2. typu. Rodinná anamnéza byla ze strany matky zatížena hypercholesterolémií a hypothyreózou. Ze strany otce byla zatížena pouze arteriální hypertenzí.

V laboratorních vyšetřeních dominovala smíšená dyslipidémie s hodnotami celkového cholesterolu 7,6 mmol/l, triglyceridy 6,9 mmol/l, LDL-cholesterol 3,53 mmol/l, HDL-cholesterol 0,99 mmol/l, non-HDL cholesterol 6,42 mmol/l. Patologický lipidogram byl doprovázen mírnou elevací jaterních testů – ALT 2,91 μ kat/l, AST 2,62 μ kat/l s výrazně zvýšenou hodnotou kreatinkinázy 58,93 μ kat/l. V sonografickém vyšetření dutiny břišní byla verifikovaná pouze mírná difúzní hepatopatie. Pro úplnost uvádíme, že LDL-cholesterol byl stanoven přímou metodou, nikoliv nepřímým stanovením s využitím Friedewaldova vzorce (7).

Cílová hodnota LDL-cholesterolu v rámci sekundární prevence byla u pacienta stanovena na hodnotu < 1,4 mmol/l. Tuto hodnotu však pacient v žádném případě nedosáhl, a to navzdory primárnímu poučení o režimových a dietních opatřeních, včetně omezení příjmu nasycených mastných kyselin a jednoduchých sacharidů. Z důvodu vysokých hodnot kreatinkinázy nebylo praktickým lékařem pokračováno v terapii statinem a pacient byl odeslán do lipidologické poradny, kde při režimových opatřeních a nasazení ezetimibu došlo k poklesu hladiny triglyceridů na hodnoty 4,9 mmol/l. Hladina cholesterolu přes léčbu nadále dosahovala hodnoty 6,6 mmol/l, proto byl do terapie přidán fenofibrát. Následně došlo ke zlepšení hodnot lipidogramu. Celkový cholesterol se snížil na hodnotu 4,80 mmol/l, triglyceridy 3,27 mmol/l, LDL-cholesterol 2,47 mmol/l, non-HDL-cholesterol 3,9 mmol/l a apolipoprotein B 1,24 g/l. Nastavená terapie však nevedla k dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu. Proto byla oslovena zdravotní pojišťovna s žádostí o úhradu terapie inhibitorem PCSK9. Na základě pozitivního vyjádření byl pacientovi nasazen do kombinace evolokumab v dávce 140 mg 1x za 2 týdny aplikovaný subkutánně. Po 3 měsících kombinované terapie (ezetimib, fenofibrát, evolokumab) poklesl celkový cholesterol na 2,86 mmol/l, triglyceridy na 2,76 mmol/l a LDL-cholesterol na 1,11 mmol/l. Současně došlo ke snížení koncentrace jaterních enzymů, které dosahovaly horní hranice fyziologických hodnot. Pacient podle subjektivního vyjádření léčbu toleroval velmi dobře bez nežádoucích účinků a bez svalových obtíží.

Diskuse

Popisujeme případ mladého pacienta se statiny asociovanou myopatií a farmakorezistentní dyslipidémií v sekundární prevenci ve spolupráci s lipidologickou ordinací. Při

terapii statiny se nejčastěji setkáváme se získanou myopatií, a sice se svalovými symptomy asociovanými s užíváním statinů (Statin Associated Muscle Symptoms – SAMS), v české terminologii statiny asociovaná myopatie. Nicméně získané myopatie se mohou vyskytnout také při některých endokrinopatiích, zánětlivých a systémových onemocněních. Mezi hereditární myopatie patří svalové dystrofie, myotonie, kanalopatie, kongenitální myopatie, metabolické myopatie a mitochondriální myopatie (8). Kromě klinického vyšetření je při diagnostice myopatie důležité vyšetření svalových enzymů a myoglobinu. Léčba pacientů se SAM vyžaduje v primární péči individuální přístup k pacientovi charakterizovaný titrací dávky statinu či nalezení optimálního hypolipidemika tolerovaného pacientem. Nedílnou součástí individuálního přístupu je identifikace hranice možností terapie v primární péči a odeslání pacienta k specialistovi. V našem případě byl pacient odeslán do lipidologické poradny, kde mu byl nasazen do terapie nejprve ezetimib, který má dle klinických studií potenciál snížit v monoterapii LDL-cholesterol o 15 – 22 %. U referovaného pacienta došlo ke snížení pouze o 11 %. Následně byl do kombinace přidán fenofibrát. A to navzdory názorové heterogenitě v pohledu na triglyceridy jako rizikového faktoru kardiovaskulárních onemocnění (9). Toto byl také případ našeho pacienta, u kterého bylo sice pomocí nefarmakologických opatření dosaženo jistého snížení hodnot triglyceridů, ale přesto pro přetrvávající vyšší koncentraci triglyceridů byl indikován k terapii fibrátem. Kombinovaná terapie ezetimibem s fenofibrátem nevedla u pacienta k uspokojivému snížení koncentrace LDL-cholesterolu pod 1,4mmol/l, jak je doporučeno pro pacienty v sekundární prevenci. Z tohoto důvodu byla zvažována terapie inhibitorem PCSK9, ale pacient nesplňoval současně platná úhradová kritéria. Po zažádání zdravotní pojišťovny o úhradu léčivého přípravku byla pacientovi aplikovaná terapie inhibitorem PCSK9 – evolokumab. Podle klinických studií s inhibitory PCSK9 evolokumabem a alirokumabem (FOURIER a ODYSSEY OUTCOMES) můžeme očekávat snížení LDL-cholesterolu v rozmezí 50 – 70 % nezávisle na předchozí hypolipidemické terapii (10). U našeho pacienta došlo k poklesu LDL-cholesterolu o 38 % a v sekundární prevenci dosáhl cílových hodnot. Druhá výše uvedená studie hodnotila 18 924 pacientů, ze kterých mělo 29 % diabetes mellitus 2. typu (T2DM). V předem specifikované analýze byl hodnocen vliv léčby alirokumabem a to účinnost a bezpečnost podle vstupního glukometabolického stavu včetně nového výskytu diabetu. Léčba alirokumabem snížila výskyt primárních sledovaných cílů ve všech skupinách a neprokázala rozdíl podle vstupního glukometabolického stavu. Léčba alirokumabem nevedla ke zvýšení výskytu diabetu (11,12).

V předem specifikované subanalýze studie FOURIER bylo hodnoceno 11 031 pacientů s T2DM versus 16 533 pacientů bez T2DM (10 344 pacientů s prediabetem a 6 189 s normoglyké-

mii). Ve srovnání s placebem došlo ke snížení mediánu LDL-cholesterolu o 57 % u diabetiků a o 60 % u normoglykemických pacientů. Evolokumab signifikantně snížil kardiovaskulární riziko u všech pacientů, a to jak s diabetem, tak bez diabetu. Z hlediska ovlivnění kardiovaskulárního rizika je nejdůležitějším poznatkem, že evolokumab, tak alirokumab mají potenciál snížit kardiovaskulární mortalitu u pacientů s anamnézou předchozího kardiovaskulárního onemocnění (13,14).

Kazuistika pacienta s vysokým kardiovaskulárním rizikem se závažným kardiovaskulárním postižením, pozitivní rodinnou anamnézou a intolerancí statinů dokazuje účinnost a bezpečnost léčby evolokumabem. Zároveň poukazuje na unikátní léčebnou možnost dosažení požadovaných cílových hodnot lipidového spektra, které se nepodařilo dosáhnout konvenčními terapeutickými modalitami. Tolerance léčby pacientem byla výborná a léčba byla plně hrazena zdravotní pojišťovnou (v podmínkách České republiky).

Závěr

Prezentovaná kazuistika demonstruje pozitivní efekt komplexního a multidisciplinárního přístupu v léčbě pacienta s dyslipidemií. V případě diagnózy smíšené dyslipidémie je nutné v první řadě vyloučit její možné sekundární příčiny, a to především dekompenzaci diabetes mellitus a hypothyreózu. V případě farmakorezistentní dyslipidémie musíme mít na paměti vzácné sekundární příčiny, například mnohočetný myelom. V léčbě pacientů s dyslipidemií a přítomnou myopatií s elevací kreatininkinázy je vhodné reflektovat doporučení pro management péče pacientů se statiny asociovanou myopatií. Primárním cílem v prevenci kardiovaskulárních onemocnění zůstává snížení hodnot LDL-cholesterolu. Toto tvrzení je podpořeno silnými důkazy v kontextu evidence based medicine. Benefity snížení hodnot triglyceridů v rámci prevence kardiovaskulárních rizik jsou získávány spíše ze studia subpopulací anebo post hoc analýz. Klinické studie s inhibitory PCSK9 evolokumabem a alirokumabem prezentují snížení LDL-cholesterolu o 50 až 70 %, a to nezávisle na předchozí hypolipidemické terapii. Na základě našich zkušeností a dosud publikovaných studií se uvedená terapie jeví jako velmi účinná. Limitujícím faktorem v léčbě inhibitory PCSK9 je však preskripční omezení a schválení revizním lékařem pojišťovny (v podmínkách České republiky).

Literatura

1. Handelsman YL, Leppor NE. PCSK9 inhibitors in lipid management of patients with diabetes mellitus and high cardiovascular risk: A Review. J Am Heart Assoc 2018; 7(13). Pii. E008953. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.118.008953>.
2. Pella D, Gvozdičková A, Lietava J, et al. Myopatie asociovaná se statiny: klinické doporučení Slovenskej asociácie aterosklerózy

- a České společnosti pro aterosklerózu. Doporučené postupy. *Athero Rev* 2016;1:7-13.
3. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012-1022.
 4. Češka R, Táborský M, Vráblík M. Společné stanovisko odborných společností k předepisování inhibitorů PCSK9. *Cor et Vasa* 2018; 60:649-653.
 5. Abifadel M, Varret M, Rabes J-P, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-156. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ng1161>.
 6. Scicali R, Di Pino A, Ferrari V, et al. New treatment options for lipid lowering therapy in subjects with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2018;55:209-218. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-017-1089-4>.
 7. Friedewald WT, Levy RT, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972;18:499-502.
 8. Schwartz GG, Steg PG, Hanotin C, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.
 9. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2018;39:1131-1143. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheart/ehx549>.
 10. Ray KK, Colhoun H, Szarek M, et al. [ODYSSEY OUTCOMES Investigators]. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) and Diabetes-Prespecified Analyses of ODYSSEY OUTCOMES. *Diabetes* 2018;67(Supplement 1). Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.2337/db18-6-LB>.
 11. Janský P, Rosolová H, Vráblík M. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2017;59:e389-e415. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvasa.2017.03.007>.
 12. Sabatine MS, Leiter LA, Wivvot SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:941-950. Dostupné z DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30313-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30313-3).
 13. Gearing ME. A potential new weapon against heart disease: PCSK9 inhibitors. *Science in the News* 2015. Harvard University. Dostupné z [www: http://sitn.hms.harvard.edu/flash/2015/a-potential-new-weapon-against-heart-disease-pcsk9-inhibitors/](http://sitn.hms.harvard.edu/flash/2015/a-potential-new-weapon-against-heart-disease-pcsk9-inhibitors/).
 14. Santos RD. PCSK9 inhibition in type 2 diabetes: so far so good, but not there yet. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:377-379. Dostupné z DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00014-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00014-0).