

Intenzívna liečba dyslipoproteinémií v regionálnej kardiologickej ambulancii

Intensive treatment of dyslipidemia in regional outpatient cardiology office

Alexander Klabník

Kardiologická ambulancia, Námestovo

✉ MUDr. Alexander Klabník, PhD. | klabnik@oralek.sk | www.oralek.sk

Kľúčové slová/Klíčová slova

alirocumab
evolocumab
ezetimib
familiárna hypercholesterolémia
statín vo vysokej dávke

Key words

alirocumab
evolocumab
ezetimibe
familial hypercholesterolemia
high intensity statin

Doručené do redakcie/

Doručeno do redakce/Received
12. 9. 2017

Prijaté po recenzii/

Přijato po recenzii/Accepted
5. 10. 2017

Abstrakt

Stručne prezentujeme počiatkové skúsenosti ambulatného kardiológa v prvom MedPed centre na Orave. Zníženie hladiny LDL-cholesterolu je najúčinnším prístupom pri redukcii kardiovaskulárnych príhod. Familiárna hypercholesterolémia ako často nerozpoznaná príčina predčasnej manifestácie aterosklerózy je celosvetovo nedostatočne liečená, hoci existuje urgentná potreba včasnej, dlhodobej a agresívnej liečby. V rutinnej praxi viacerí lekári nezvyšujú dávku statínu a mnohí pacienti nedosahujú cieľových hodnôt LDL-cholesterolu aj kvôli nonkompliancii alebo intolerancii či nedostatočnej účinnosti liečby. Odporúčané ciele je obťažne dosiahnuť u väčšiny pacientov pomocou široko dostupnej liečby (maximálne tolerovateľné dávky vysoko účinných statínov v monoterapii alebo v kombinácii s ezetimibom). Sľubné výsledky klinických štúdií s PCSK9 inhibítormi otvárajú nové horizonty v liečbe, ale existujú pochybnosti o ich vysokej cene.

Abstract

We presented briefly initial experiences of outpatient cardiologist in the first ever MedPed center in the Orava region. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol (LDL) is recognized as the single most effective strategy for reduction of cardiovascular events. Familial hypercholesterolemia is common and under-recognized cause of premature atherosclerosis. It is undertreated worldwide despite urgent need to early, long-term and aggressive treatment. However, in routine clinical practice many patients fail to reach their LDL treatment goal due to low compliance and intolerance or poor therapeutic response. In addition, several patients are intolerant to statins due to side effects. Many physicians do not up-titrate statin doses sufficient to attain LDL targets. Recommended goals are difficult to achieve in the majority of patients with widely available treatments (highest tolerable doses of potent statins with monotherapy alone or in combination with ezetimibe). Promising results of clinical trials with PCSK9 inhibitors opened new therapeutic horizons but they may not be cost-effective at current costs.

Úvod

Dyslipoproteinémie patria nepochybne medzi najdôležitejšie ovplyvniteľné kardiovaskulárne (KV) rizikové faktory. Najčastejšou a súčasne aj najzávažnejšou formou je familiárna hypercholesterolémia (FH). Dôsledkom extrémne vysokej hladiny cholesterolu (C) v priebehu celého života sú predčasné úmrtia na KV-komplikácie včasnej aterosklerózy [1].

Vlastné skúsenosti

Naša kardiologická ambulancia ako prvé MedPed (Make Early Diagnosis and Prevent Early Deaths in Medical Pedigrees) centrum na Orave aktívne vyhľadáva pacientov s FH úzkou spoluprácou s lokálnym laboratóriom v Námestove, ktoré pri hodnote celkového cholesterolu $\geq 7,5$ mmol/l alebo LDL-C $\geq 5,0$ mmol/l pridáva k výsledkom aj upozornenie v znení „zvažujte vylúčenie FH“ [2]. U dvoch pacientov

s podozrením na FH (LDL-C > 6,5 mmol/l) sme odhalili dovedy nerozpoznanú hypotyreózu.

Častá polygénová hypercholesterolémia

Približne 60 % pacientov s klinickou diagnózou FH nemá prítomnú patologickú mutáciu. Teda zvýšenie cholesterolu spôsobujú skôr polygénové príčiny ako typicky monogénová FH (s autosómovo dominantnou dedičnosťou). Pozitívna mutácia sa odhalí cca u 20–30 % pacientov s pravdepodobnou FH a 60–80 % s definitívnou FH [1].

Vlastné skúsenosti

V roku 2016 sme potvrdili heterozygotnú formu FH aj geneticky iba u 8 našich pacientov z celkovo 54 vyšetrení (2 odmietli). Zistili sme nasledovné mutácie v LDL-receptore: 4 pacienti mali c. 1775 G>A (p. Gly592Glu), 2 pacienti c. 798 T>A (p. Asp266Glu), 1 pacient c. 1048 C>T (p. R350Stop) a 1 pacient mal c. 626 G>A (p. Cys209Tyr). Využitím ultrasonografického vyšetrenia Achillovej šľachy pri výbere pacientov vhodných na genetické vyšetrenie sa zvýšila zachytnosť patologických mutácií na 50 %: pozitívna u 3 probandov z posledných 6 pacientov, č. 51 až 56. V roku 2017 čakáme na výsledky genetiky u pacientov č. 57 až 77.

Použitím holandských diagnostických kritérií FH (Dutch Lipid Network) mohla byť klinická diagnóza pravdepodobnej FH preklasifikovaná na definitívnu FH až pri dôkaze patologickej mutácie. Všetci naši pacienti mali pozitívnu osobnú aj rodinnú anamnézu predčasnej aterosklerózy. Drvivá väčšina pacientov dosiahla maximálne 6 bodov (b) nasledovne: rodinná anamnéza (1 b) + osobná anamnéza (2 b) + hladina LDL-C \geq 5 mmol/l (3 b). Ale celkovo iba 3 pacienti s LDL-C do 6,4 mmol/l (3 b) mali pozitívne genetické vyšetrenie. U 2 pacientok s LDL-C > 8,5 mmol/l (8 b) nemáme výsledky genetiky. Z 13 pacientov s LDL-C v rozmedzí 6,5–8,4 mmol/l (5 b) bola potvrdená mutácia zatiaľ u 5 pacientov; u ďalších 6 pacientov ešte čakáme na výsledky genetických testov. Nenašli sa varianty súvisiace s FH v géne pre apolipoproteín B100 (exón 26). U 10 z 24 pacientov s LDL-C > 6 mmol/l (z nich 6 > 7 mmol/l) bola negatívna aj MLPA analýza; u zvyšných ju ešte dopĺňame. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) zistí určité typy mutácií (veľké delécie alebo inzercie) v LDL-receptore, ktoré sa prehliadnu u FH-pacientov s falošne negatívnym výsledkom genetiky pri štandardnej sekvenčnej analýze (iba „bodové“ mutácie).

Xantómy

Výskyt xantómov je patognomickým fyzikálnym nálezom pri FH (6 b podľa holandských kritérií FH).

Vlastné skúsenosti

V našej ambulancii sme začali rutinne vykonávať **ultrasonografické vyšetrenie Achillovej šľachy**, ktoré umožňuje lepšie odhalenie xantómov aj pri statínovej liečbe.

Súčasne pomáha odlišiť monogénovú FH od polygénovej hypercholesterolémie (pre FH svedčí hrubšia šľacha spolu s xantomatóznou echogenitou), čím možno ekonomicky výhodnejšie odhaliť čo najviac nových jedincov s FH v rodinách pomocou kaskádovitého skríningu [3]. Žiaľ, kaskádovitý skrínig FH u príbuzných doposiaľ využila u nás iba jedna osoba.

Liečba podľa KV-rizika

Hlavným cieľom liečby je zabrániť alebo aspoň oddialiť vznik KV-ochorení. Rozhodnutie o potrebe liečby nezávisí iba od výšky hladiny C, ale najmä od celkového KV-rizika (čím vyššie riziko, tým vyšší prínos liečby). Napriek tomu v reálnom živote je častá liečba bez ohľadu na celkové riziko: „podužívanie“ statínov u vysokorizikových pacientov, a naopak „nadužívanie“ statínov u nízkorizikových osôb. Viac ako polovica hypolipidemik v primárnej prevencii vo Veľkej Británii bola predpísaná neindikovaným pacientom [4]. Po opätovnom prehodnotení potreby liečby bolo možné v Holandsku približne u 40 % pacientov ukončiť liečbu statínmi vzhľadom na nízke KV-riziko [5].

Vlastné skúsenosti

V našej ambulancii liečime pacientov s veľmi vysokým KV-rizikom, prevažujú muži s priemerným vekom okolo 60 rokov (tab. 1).

Pre LDL platí ono známe „čím nižšie, tým lepšie“ (čím nižšia hladina LDL-C sa dosiahne, tým výraznejšie sa redukujú KV-príhody). Je dokázané, že **intenzifikovaná liečba**

Tab. 1. Základné charakteristiky pacientov v MedPed centre

| | |
|---|-----------------------|
| pohlavie (muži/ženy) | 29 (52 %) / 27 (48 %) |
| vek (roky)* | 59,65 \pm 11,61 |
| hmotnosť (kg)* | 81,49 \pm 12,61 |
| BMI* | 28,61 \pm 4,39 |
| krvný tlak systolický (mm Hg)* | 136,48 \pm 19,64 |
| krvný tlak diastolický (mm Hg)* | 83,68 \pm 13,27 |
| hypertenzia (%) | 48 (74 %) |
| bývalí fajčiari (%)† | 24 (43 %) |
| DM2T (%) | 12 (19 %) |
| ischemická choroba srdca (%) | 52 (93 %) |
| perkutánná koronárna intervencia (%) | 18 (32 %) |
| aorto-koronárny bypass (%) § | 7 (13 %) |
| infarkt myokardu (%) | 23 (41 %) |
| chronické srdcové zlyhávanie (%) | 6 (11 %) |
| mozgový infarkt (%) | 5 (9 %) |
| ischemická choroba dolných končatín (%) | 6 (11 %) |

*priemer \pm SD (standard deviation/štandardná odchýlka) + v roku 2016 nikto nefajčí § navyiac 2 pacienti po periférnom revascularizačnom zákroku DM2T – diabetes mellitus 2. typu

(vysokými dávkami) potentnými statínmi prináša nielen ďalšie zníženie C, ale najmä aj redukciu KV-príhod v porovnaní so štandardnými dávkami [6]. V štúdií REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) [7] koronárna ateroskleróza signifikantne progredovala (+ 2,7 %) počas 18-mesačnej liečby s 40 mg pravastatínu, ale pri podávaní atorvastatínu v dávke 80 mg nebola dokázaná (-0,4 %).

(Ne)dosiahnuteľné cieľové hodnoty LDL-C

Na zabezpečenie maximálneho prínosu pre pacienta je nutné dosiahnuť cieľové hodnoty LDL-C podľa odporúčaní [8]:

1. LDL-C < 2,5 mmol/l pre vysoké KV-riziko: výrazne vysoká hodnota jedného rizikového faktora (pri FH, závažnej hypertenzii) alebo vypočítané rizikové SCORE 5–10 %
2. LDL ≤ 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) alebo aspoň 50% redukcia oproti počiatočnej hodnote LDL-C pre veľmi vysoké KV-riziko: najmä v sekundárnej KV-prevencii, u diabetikov s poškodením cieľových orgánov (mikroalbuminúria), stredná až závažná nefropatia, vypočítané SCORE ≥ 10 %

Odporúčania navrhujú ešte nižšie cieľové hodnoty LDL-C (< 55 mg/dl = 1,43 mmol/l) pre novú kategóriu s „extrémne“ vysokým KV-rizikom, t. j. pacienti s už dokázaným KV-ochorením pri FH, cukrovke alebo stredne závažnej nefropatii, s predčasným KV-ochorením (pred 55. rokom veku u mužov a u žien mladších ako 65 rokov) a s progresívnym KV-ochorením napriek dosiahnutiu LDL-C < 1,8 mmol/l.

V reálnej praxi iba veľmi málo pacientov dosiahne cieľové hodnoty LDL-C. Napr. v štúdií L-TAP [9] dosiahlo len 37 %, resp. 18 % pacientov s vysokým, resp. veľmi vysokým rizikom, z čoho je zrejme, že je obťažnejšie dosiahnuť prísnejšie ciele LDL-C v dôsledku narastajúceho KV-rizika.

Tab. 2. Cieľové hladiny LDL-C pri vstupe do MedPed centra

| LDL (mmol/l) | % (počet pacientov) |
|--------------|---------------------|
| ≤ 1,8 | 8,9 % (5) |
| 1,81–2,49 | 17,9 % (10) |
| 2,5–3,49 | 35,7 % (20) |
| ≥ 3,50 | 37,5 % (21) |

Tab. 3. Pokles cholesterolu po liečbe v MedPed centre*

| | maximum | 2016 |
|---------------------|-------------|-------------|
| celkový cholesterol | 8,70 ± 0,95 | 4,99 ± 1,25 |
| LDL-C | 6,15 ± 0,97 | 3,20 ± 1,07 |
| HDL-C | 1,43 ± 0,37 | 1,34 ± 0,42 |
| triglyceridy | 1,88 ± 0,83 | 1,39 ± 0,49 |

* priemerné hodnoty v mmol/l ± SD

Vlastné skúsenosti

Pri príchode do MedPed centra dosiahlo cieľovú hodnotu LDL-C < 1,8 mmol/l iba 9 % pacientov s klinicky pravdepodobnou diagnózou FH (tab. 2). Vďaka liečbe postupne v roku 2016 poklesol maximálny C aj LDL-C (tab. 3).

Prečo nedosahujeme cieľové LDL?

Najčastejšími dôvodmi nedosahovania cieľových hodnôt LDL-C je nízka adhérenca pacientov, nedostatočné dávkovanie statínov alebo nesprávny odber krvi. Častokrát sa zabúda, že pred odberom krvi na stanovenie C je nutné minimálne 15 minút pokojne sedieť v čakárni. Pretože hladina C je vyššia v stoji (o 16 % vyššie v stoji po 15 minútach a o 9 % vyššie už o 5 minút po postavení sa). Podobne zaškrtenie hornej končatiny pri odbere dlhšie ako 5 minút zvyšuje C o 10 % [10].

Statíny sú často predpisované v nízkej dávke, po nasadení úvodnej dávky nie je v budúcnosti zabezpečená titrácia dávky nahor, bez ohľadu na pokles LDL-C. Pre redukciu C platí **pravidlo piatich** (každé zdvojnásobenie dávky statínu prinesie redukciu C o 5 %) a pre redukciu LDL-C platí **pravidlo siedmich** (každé zdvojnásobenie dávky statínu prinesie redukciu LDL o 7 %). Čo umožňuje určiť ekvivalentné dávky jednotlivých statínov: porovnateľné zníženie LDL o 41 % dosiahneme rosuvastatínom v dávke 10 mg, ktorý je rovnako účinný ako 20 mg atorvastatínu či 40 mg simvastatínu. Preto sa nezriedka môže dosiahnuť adekvátna kontrola (splnenie cieľových hodnôt LDL-C) len s použitím **potentného statínu vo vysokých dávkach** [1].

Adhérenca pacientov k liečbe

Poprvé spolupráca pacientov pri liečbe je slabá: každý desiaty vôbec nezačne užívať predpísaný liek a až tretina do roka svojvoľne ukončí liečbu. Mnohí dlhé roky vedia o tom, že majú vysoký C. Žiaľ, nevedomujú si dôležitosť liečby, najmä v primárnej prevencii, pretože im vysoké hladiny cholesterolu nespôsobujú žiadne ťažkosti, a až po relatívne dlhom období prichádzajú KV-príhody („tichý zabijak“). Pacienti odmietajú liečbu z obavy pred nežiadúcimi účinkami, častokrát užívajú nevhodné lieky (od príbuzných, priateľov, z predošlej liečby, neodôvodnene uprednostňujú voľnopredajné prípravky). Mnohí neužívajú lieky tak, ako majú odporúčané lekárom: samovoľne si zvyšujú alebo znižujú dávku lieku, zabudnú si vziať ďalšiu dávku, nedodržia časový interval medzi dávkami, užívajú predpísané lieky len pred kontrolou u lekára alebo pred odberom krvi, nedostavia sa na plánovanú kontrolu [1,11].

Podruhé adhérenciu zhoršuje aj vysoká cena liečby (našťastie sú dostupné aj lacnejšie generiká), a najmä neodôvodnená kritika statínov lekárnikom, iným lekárom alebo iným pacientom alebo v médiách. Pri liečbe cerivastatínom vznikala rabdomyolýza 10- až 50-krát častejšie ako pri iných statínoch, preto bol v auguste 2001 za výdatnej pozornosti médií stiahnutý z trhu. Je však asi 20-násobne

pravdepodobnejšie, že človek zomrie pri dopravnej nehode, ako na poškodenie svalov pri liečbe statínmi. Napriek tomu je na internete množstvo článkov o toxických účinkoch týchto liečiv. V Dánsku po zverejnení negatívnych správ o statínoch došlo k nárastu infarktov myokardu o 26 % u pacientov, ktorí ukončili liečbu, v porovnaní s tými, čo v liečbe pokračovali [14].

Zlepšenie adherencie podporujú praktické a názorné informácie, písomné inštrukcie, opakované pripomínanie, opätovné predvolanie pacientov, ktorí neprišli na plánovanú kontrolu [11].

Viacere štúdie poukázali na význam zapojenia zdravotnej sestry do multidisciplinárneho programu KV-prevencie: zlepšenie kontroly rizikových faktorov, lepšie dosiahnutie terapeutických cieľov, zvýšenie adherencie pacientov. Ich hlavnou úlohou je edukácia, motivácia a podpora pacientov [12].

Motiváciu u mužov k užívaniu statínov môže stimulovať fakt, že statíny signifikantne zlepšujú erektilnú dysfunkciu (ED): až o 3,4 bodu. Zlepšenie ED statínmi dosahovalo tretinu až polovicu veľkosti účinku sildenafilu, s rastúcim benefitom pri klesajúcej lipofilite statínu. Avšak jedná sa o kontroverzný nálež, pretože niektorí autori naopak popisovali potenciál statínov k zhoršovaniu ED (znížením hladiny testosterónu). Argument o „okamžitom“ prínose zlepšenia ED môže zvýšiť adherenciu k statínu v rámci primárnej prevencie viac ako „príliš vzdialená“ prevencia KV-príhód v budúcnosti [13].

Dlhodobá a včasná liečba

Prerušenie liečby (napr. v prípade normalizácie C) vedie v krátkom čase k opätovnému zvýšeniu C. Dokonca sa môže zhoršiť základné ochorenie a stav pacienta pri náhlom vysadení statínu alebo zámene za iný druh statínu v neekvivalentnej dávke. Podobne ako pri liečbe betablokátormi je aj u statínov známy „syndróm vynechania“ [15,16], najmä u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, pričom krátkodobé prerušenie liečby u stabilných pacientov nezvyšovalo riziko [16].

Vždy platí pravidlo, že čím skôr sa začne s liečbou, tým lepšie (ateroskleróza začína už v detstve). Dôležitosť včasnej liečby ilustruje kumulatívne celoživotné „bremeno“ vysokého C, ktoré postačuje k vzniku ischemickej choroby srdca vo veku 55 rokov u pacienta bez FH. Pri FH sa dosiahne už od 35 rokov života (bez liečby), ale až vo veku 48, resp. 53 rokov pri začiatku liečby už od 18, resp. 10 rokov [1]. Optimálna kontrola C v strednom a mladšom veku naprogramuje pozitívne „pamäť“ ciev, a tak sa predlžuje prínos krátkodobej intenzívnej liečby aj počas dlhšieho obdobia od vysadenia lieku [17].

Statíny ako liek prvej voľby a možné vedľajšie účinky

V randomizovanej štúdii nefarmakologické spôsoby liečby (rybí olej, zmena životného štýlu) dosiahli porovnateľné zníženie LDL-C ako simvastatin 40 mg počas 3 mesiacov.

Ale na dlhodobé dosiahnutie cieľových hodnôt LDL-C častokrát nepostačujú [18].

Spomedzi hypolipidemík sú najúčinnějšíe a najpoužívanejšíe statíny. Disponujú najrozsiahlejšou medicínou dôkazov v primárnej aj sekundárnej prevencii. Navyiac majú dokázané aj priaznivé pleiotropné účinky, ktoré nezávisia od veľkosti zníženia C [1].

Najväčší problém pri liečbe statínmi predstavuje myopatia (5 až 10 % pacientov v klinickej praxi v závislosti od dávky). Najčastejšie sa prejavuje vo forme myalgii bez zvýšenia kreatínkinázy. Avšak približne polovica pacientov s anamnézou intolerancie statínov dlhodobo toleruje iný statín alebo aspoň pôvodný statín v nižšej dávke, či podávaný intermitentne (napr. obdeň) [19].

Najnovšie údaje ukazujúce na zvýšenú incidenciu diabetes mellitus (DM) pri liečbe vysokými dávkami statínov nesmú zabrániť použitiu statínov u vysokorizikových pacientov, pretože absolútna redukcia rizika KV-prihód prevažuje nad možným veľmi malým nárastom výskytu DM: bolo potrebné liečiť 1 rok vysokou dávkou statínu iba 155 pacientov na prevenciu jednej KV-prihóde, ale až 495 pacientov je potrebných na vznik nového DM [20]. V štúdiu TNT (Treating to New Targets: atorvastatin 80 mg vs 10 mg) ani v štúdiu IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering: atorvastatin 80 mg vs simvastatin 20 mg) nebol zistený signifikantný rozdiel vo výskyte novozisteného DM: zvýšenie relatívneho rizika o 10–19 %. Avšak v štúdiu SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels: 80 mg atorvastatin vs placebo) sa vyvinul novozistený DM signifikantne častejšie o 37 % (8,71 % vs 6,06 %, p = 0,011). Nezávislými prediktormi vzniku nového DM [21] boli vo všetkých štúdiách vstupná glykémia nalačno a znaky metabolického syndrómu (triglyceridy, obezita).

Kombinovaná hypolipidemická liečba

Veľa pacientov napriek maximálne tolerovaným dávkam statínu v monoterapii nedosahuje cieľové hodnoty LDL-C. Zlepšenie úrovne kontroly FH najmä v sekundárnej KV-prevencii vyžaduje kombináciu s iným dostupným hypolipidemikom.

Živice

Živice – sekvestranty žľčových kyselín (cholestyramín) nie sú bežne používané pre časté nežiadúce účinky (až 35 % zápcha, nadúvanie). Znižujú LDL-C o 10–35 % (liek 3. voľby), mierne zvyšujú HDL-C (o 5 %), ale nepriaznivo zvýšia aj triglyceridy (TG). Nevstrebávajú sa do krvného obehu, a preto ich možno používať aj u detí, gravidných a u pacientov s hepatopatiou. Odporúča sa podávať iné lieky hodinu pred podaním alebo 4 hodiny po ich podaní, pretože znižujú absorpciu liekov [22].

Fibráty

Fibráty sú určené najmä na úpravu TG a HDL-C, ale znižujú aj LDL-C o cca 20 %. Pri liečbe so statínom zvyšujú

riziko myopatie, je dostupná fixná kombinácia fenofibrátu so simvastatínom. V štúdií FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) bol preukázaný benefit fenofibrátu na redukciu KV-príhod iba u diabetikov so zvýšením TG alebo nízkym HDL-C [23].

Ezetimib

Ezetimib (Eze) v kombinácii so statínom selektívnu inhibíciu vstrebávania C z čreva redukuje LDL-C o ďalších priemerne 24 %. Máme k dispozícii aj fixné kombinácie Eze so simvastatínom alebo atorvastatínom. Onedlho očakávame dostupnosť generika Eze. Neutrálne výsledky kontroverznej štúdie ENHANCE (The Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression) boli sklamaním, pretože napriek zníženiu LDL-C nedošlo k spomaleniu progresie aterosklerotického plátu u pacientov s FH [24]. V štúdií IMPROVE-IT (IMproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) sa napriek zvýšeniu počtu zaradených pacientov s akútnym koronárnym syndrómom o 40 % (z 12 500 na 18 000) dokázal iba „mierny“ prínos Eze v kombinácii so simvastatínom 40 mg (ten sa však **pri AKS neodporúča**) na redukciu KV-príhod [25].

Inhibítory PCSK9

Inhibítory proprotein konvertázy subtilizin/kexin typ 9 (PCSK9i) preukázali neuveriteľné zníženie LDL-C o 40 až 70 %, aj pri liečbe statínmi. Alirokumab 75–150 mg a evolokumab 140 mg sa aplikujú subkutánne každé 2 týždne. Neutralizujúce protilátky voči bokocizumabu (humanizovaná monoklonálna protilátka) spôsobili významné oslabenie a variabilitu v redukcii LDL-C, čo viedlo k predčasnému ukončeniu štúdií SPIRE (Evaluation of Bococizumab (PF-04950615;RN316) in Reducing the Occurrence of Major Cardiovascular Events in High Risk Subject) [26]. Výsledky štúdie ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes after an Acute Coronary Syndrome during Treat-

ment with Alirocumab) s alirokumabom ešte neboli zverejnené. V štúdií FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) evolokumab znížil primárny zložený ukazovateľ o 15 % (pomer rizika, HR 0,85; 9,8 % vs 11,3 %), pričom redukoval LDL-C priemerne o 60 %, 87 % pacientov dosiahlo LDL-C \leq 1,8 mmol/l a 42% zníženie \leq 25 mg/dl [27].

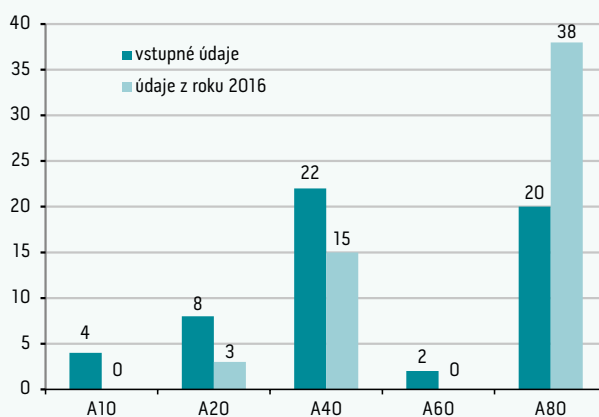
Inhibítory PCSK9 nie sú cenovo efektívne pri súčasnej vysokej cene, ktorá by musela poklesnúť na 4 536 USD za rok [28]. Autori štúdie sponzorovanej firmou Amgen po započítaní aj nepriamych nákladov stanovili ročnú cenu liečby na 9 669 USD, aby bol splnený prah pre cenovú efektívnosť evolokumabu alebo by museli byť liečení rizikovejší pacienti [29]. Hradená liečba vyžaduje predchádzajúci súhlas revízneho lekára zdravotnej poisťovne po splnení indikačných obmedzení. Bez intenzívnej úpravy hypolipidemík by splnila tieto kritériá teoreticky štvrtina až tretina pacientov v závislosti od KV-rizika. Ale väčšina z nich môže dosiahnuť cieľové hodnoty LDL-C upitráciou dávky statínu a pridaním ezetimibu, čím sa zúži priestor pre indikáciu inhibitorov PCSK9 na 10 až 14 %. Reálna potreba je 16,5 % pri započítaní intolerancie hypolipidemík [30,31].

Vlastné skúsenosti

V roku 2016 sme v našej ambulancii postupne zvyšovali dávku atorvastatínu (graf). Maximálnou dávkou bolo liečených 68 % pacientov a priemerná denná dávka sa zvýšila z 24 mg na 66 mg. U 3 diabetikov sme k monoterapii statínom pridal fenofibrát. Ezetimib sme použili (celkovo v 54 %) 2-krát v monoterapii a u 6, resp. 24 pacientov v kombinácii s atorvastatínom 20–40 mg, resp. 80 mg.

V našej ambulancii by bez intenzívnej úpravy hypolipidemík mohlo užívať inhibítory PCSK9 teoreticky až 21 pacientov (37,5 %). Pri hlbšej analýze však nespĺnili indikačné obmedzenia 2 pacienti pre nonkomplianciu a pre pokles LDL-C $<$ 3,5 mmol/l po pridaní fenofibrátu 1 dia-

Graf. Zmeny v dávkovaní atorvastatínu (A) v MedPed centre



Dávkovanie atorvastatínu (absolútne počty pacientov) dosiahnuté v roku 2016 v porovnaní s údajmi pri vstupe do MedPed centra.

betik, resp. po pridaní ezetimibu 6 pacienti. U 9 pacientov sme sa pre intoleranciu pokúsili o zmenu statínu alebo jeho intermitentné podávanie. Donedávna nám zamietli všetky podané žiadosti o schválenie inhibítorov PCSK9. Po opätovnej komunikácii s revíznym lekárom máme od 30. 8. 2017 prvý súhlas s úhradou lieku a k 30. 9. 2017 máme súhlas už pre 3 pacientov.

Literatúra

- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. [European Atherosclerosis Society Consensus Panel]. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34(45): 3478–3490. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh273>>.
- Bell DA, Hooper AJ, Bender R et al. Opportunistic screening for familial hypercholesterolaemia via a community laboratory. *Ann Clin Biochem* 2012; 49(Pt 6): 534–537. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1258/acb.2012.012002>>.
- Junyent M, Gilabert R, Daniel Zambón D et al. The use of Achilles tendon sonography to distinguish familial hypercholesterolemia from other genetic dyslipidemias. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(10): 2203–2208.
- Wu J, Zhu S, Yao GL et al. Patient factors influencing the prescribing of lipid lowering drugs for primary prevention of cardiovascular disease in UK general practice: a national retrospective cohort study. *PLoS ONE* 2013; 8(7): e67611. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0067611>>.
- van Duijn HJ, Belo JN, Blom JW, Velberg ID et al. Revised guidelines for cardiovascular risk management – time to stop medication? A practice-based intervention study. *Br J Gen Pract* 2011; 61(587): e347–352. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3399/bjgp11X578025>>.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. [Treating to New Targets (TNT) Investigators]. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1425–1435.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. [REVERSAL Investigators]. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(9): 1071–1080.
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD et al. American association of clinical endocrinologists and American college endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine Practice* 2017; 23 (Suppl 2): 1–87. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/EP171764.APPG>>.
- Pearson TA, Laurora I, Chu H et al. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000; 160(4): 459–467.
- Hansen WE, Seitz I, Ortner A. Einfluss der Körperlage und der venösen Stauung auf die Blutfettspiegel. *Dtsch Med Wochenschr* 1990, 115(11): 408–411.
- Piňha J. Jak (s)tvoriť spolupracujúciho pacienta pro antihypertenznú a hypolipidemickú liečbu. *Vnitř Lék* 2017; 63(4): 272–276.
- Jorstad HT, von Birgele C, Alings AMW et al. Effect of a nurse-coordinated prevention programme on cardiovascular risk after an acute coronary syndrome: main results of the RESPONSE randomised trial. *Heart* 2013, 99(19): 1421–1430. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2013-303989>>.
- Kostis JB, Dobrzynski JM. The effect of statins on erectile dysfunction: a meta-analysis of randomized trials. *J Sex Med* 2014; 11(7):1626–1635. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12521>>.
- Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J* 2016; 37(11): 908–916. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv641>>.
- Thomas M, Mann J. Increased thrombotic vascular events after change of statin. *Lancet* 1998; 352(9143): 1830–1831.
- McGowan MP. There is no evidence for an increase in acute coronary syndromes after short-term abrupt discontinuation in stable cardiac patients. *Circulation* 2004; 110(16): 2333–2335.
- Ford I, Murray H, McCowan C et al. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2016; 133(11): 1073–1080. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019014>>.
- Becker DJ, Gordon RY, Morris PB et al. Simvastatin vs therapeutic lifestyle changes and supplements: randomized primary prevention trial. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(7): 758–764. <<http://dx.doi.org/10.4065/83.7.758>>.
- Murín J, Pernický M, Wawruch M. Intolerancia statínov. *Cardiology Lett* 2015; 24(6): 451–457.
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(24): 2556–2564. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.860>>.
- Waters DD, Ho JE, DeMicco DA et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(14): 1535–1545. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.047>>.
- Rašlová K, Tkáč I, Fábryová L. Racionálna liečba dyslipoproteinémií. Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR č. 36, Marec 2005; 9(1): 1–8. Dostupné z WWW: <https://zona.fmed.uniba.sk/uploads/media/Liecba_dyslipoproteinemii.pdf>.
- Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: a report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl* 2015; 19: 1–12. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1567-5688\(15\)30001-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1567-5688(15)30001-5)>.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES et al. [ENHANCE investigators]. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1431–1443. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0800742>>. Erratum in *N Engl J Med* 2008; 358(18): 1977.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. [IMPROVE-IT investigators]. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–2397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>>.
- Ridker PM, Revkin J, Amarenco P et al. [SPIRE cardiovascular outcome investigators]. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017; 376(16):1527–1539. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1701488>>.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. [FOURIER steering committee and investigators]. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–1722.10.1056/NEJMoa1615664
- Kazi DS, Penko J, Coxson PG et al. Updated cost-effectiveness analysis of PCSK9 inhibitors based on the results of the FOURIER trial. *JAMA* 2017; 318(8): 748–750. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.9924>>.
- Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR et al. Cost-effectiveness of evolocumab therapy for reducing cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2017; August 23. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2762>>.
- Virani SS, Akeroyd JM, Nambi V et al. Estimation of eligibility for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and associated costs based on the FOURIER trial (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk): insights from the department of Veterans Affairs. *Circulation* 2017; 135(25): 2572–2574. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028503>>.
- Cannon CP, Khan I, Klimchak AC et al. Simulation of Lipid-Lowering Therapy Intensification in a Population with Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol* 2017; 2(9): 959–966. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2289>>.