

Tab. 2. Kategorizace rizika pacientů (4)

Kategorie rizika	
Nízké	SCORE < 1 %
Středně zvýšené	SCORE ≥ 1 < 5 %. Mladí pacienti s DM (1. typu < 35 let, 2. typu < 50 let), s trváním diabetu < 10 let, bez dalších RF
Vysoké	Velmi vysoký jeden RF (TK > 180/110 torr, LDL-CH > 4,9 mmol/l) Familiární hypercholesterolemie bez dalších RF DM bez orgánového postižení s trváním ≥ 10 let nebo s přídatným RF Chronické onemocnění ledvin s glomerulární filtrací < 1,0 ≥ 0,5 ml/s SCORE ≥ 5 < 10 % Lipoprotein(a) > 180 mg/dl (430 nmol/l)
Velmi vysoké	Zdokumentované aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění DM s orgánovým postižením nebo se 3 hlavními RF DM 1 typu s časným vznikem a s trváním > 20 let Chronické onemocnění ledvin s glomerulární filtrací < 0,5 ml/s SCORE ≥ 10 % Familiární hypercholesterolemie s přítomným dalším RF
Extrémní	Rekurentní aterotrombotická příhoda do dvou let od první události při terapii maximální tolerovanou dávkou statinu s ezetimibem

Legenda: SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) – odečet 10letého kumulativního rizika vzniku první fatální kardiovaskulární příhody; DM – diabetes mellitus; RF – rizikový faktor

Dosahování velmi nízkého cílového LDL-CH

Základními léky pro snižování LDL-CH a tím i pro prevenci AS KVO jsou statiny, především atorvastatin a rosuvastatin, jejichž maximálními dávkami můžeme snížit LDL-CH o 50–55 %. Pokud monoterapie statiny nestačí, je dalším krokem přidání ezetimibu, které obvykle vede k aditivnímu poklesu LDL-CH o dalších asi 20–25 % (4). Takovéto celkové snížení LDL-CH o 50–60 % stačí pro dosažení cílových hodnot u velké části osob v kategoriích mírného, středního či vysokého rizika za předpokladu, že: a) tuto terapii dobře tolerují, b) nemají velmi vysoké výchozí hodnoty LDL-CH. Obtížnější bývá dosahování cílového LDL-CH u pacientů s manifestním AS KVO v kategorii velmi vysokého rizika, protože k dosažení cílových hodnot pod 1,4 mmol/l, nebo dokonce pod 1,0 mmol/l, nestačí často ani maximální dávky statinů v kombinaci s ezetimibem. Obdobným problémem je dosahování cílových hodnot LDL-CH u pacientů s familiární hypercholesterolemií (FH), kteří spadají do kategorie vysokého nebo velmi vysokého rizika (viz Tab. 2). Jejich výchozí LDL-CH je typicky nad 5 mmol/l (často v rozmezí 6–10 mmol/l), a jeho snížením o 50–60 % tak nelze dosáhnout cílový LDL-CH < 1,8 mmol/l, nebo < 1,4 mmol/l. U těchto dvou skupin pacientů (pacienti s manifestním AS KVO, pacienti s FH) je proto potřeba vždy zvážit možnost přidat do terapie také PCSK9-inhibitory (PCSK9-i), které jsou pro tyto pacienty určeny.

Mechanismus snižování LDL-CH pomocí PCSK9-inhibitorů

PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin-kexin like, typ 9) je protein, syntetizovaný v hepatocytech, který reguluje (snižuje) počet funkčních LDL-receptorů (LDLR) na povrchu hepatocytů. LDLR fyziologicky cirkulují mezi povrchem hepatocytů, kde naváží částici LDL, a přenesou ji do nitra buňky, kde je částice LDL v lysozomu degradována. LDLR se potom vracejí zpět na povrch hepatocytu. Počet těchto cyklů ale limituje protein PCSK9, který se také může vázat na LDLR. Komplex LDLR + LDL-částice + PCSK9 je ale v lysozomech degradován celý včetně LDLR, takže LDLR již nemůže recyklovat zpět na povrch hepatocytu. Výsledkem je snížení počtu LDLR a tím i zvýšení LDL-CH (5).

Pokud zabráníme vazbě PCSK9 na LDLR, zvýší se počet funkčních LDLR, urychlí se vychytávání a degradace částic LDL a hladina LDL-CH klesá. To je také princip terapie PCSK9-i. PCSK9-i je monoklonální protilátka proti bílkovině PCSK9, která se na ni naváže, inaktivuje ji a zabráni tak vazbě PCSK9 na LDLR. Výsledkem je zvýšení počtu LDLR a pokles LDL-CH. Ke klinickému použití jsou v ČR od roku 2018 k dispozici dvě tyto monoklonální protilátky schválené Evropskou lékovou agenturou: evolocumab (Repatha®) firmy Amgen a alirocumab (Praluent®) firmy Sanofi.

Dávkování PCSK9-inhibitorů

Alirocumab i evolocumab jsou léky pro parenterální použití a jsou aplikovány ve formě jedné podkožní injekce s frekvencí 1x za 2 týdny. Jsou dodávány v předplněných perech na jedno použití a jejich aplikace je velmi jednoduchá, takže po krátkém nácviku si je již pacienti aplikují sami doma. Repatha je v ČR k dispozici v dávce 140 mg. Registrovaná je i Repatha v dávce 420 mg s indikací homozygotní forma FH v dávkovacím režimu 1x za 2–4 týdny, tento preparát však v ČR nemá úhradu a není k dispozici. Praluent je nabízen v dávce 75 mg a 150 mg s tím, že dávku 150 mg lze indikovat při nedostatečném účinku základní dávky 75 mg. Od dubna 2021 je Praluent v ČR k dispozici i v dávce 300 mg v režimu 1x za 4 týdny. Oba PCSK9-i jsou velmi dobře tolerovány a jsou prakticky bez jakýchkoliv nežádoucích účinků (6, 7). Terapie PCSK9-i je léčbou centrovou. Seznam center, ve kterých lze tuto terapii podávat, je k dispozici na webových stránkách Všeobecné zdravotní pojišťovny a některých odborných společností, např. České kardiologické společnosti, České společnosti pro aterosklerózu nebo České internistické společnosti.

Účinek PCSK9-i na krevní lipidy, lipoproteiny a kardiovaskulární příhody

Koncentrace LDL-CH se po aplikaci alirocumabu i evolocumabu snižuje většinou o 50–60 % (8, 9). Podrobnější informace o efektu PCSK9-i na jednotlivé frakce krevních lipidů a lipoproteinů jsou uvedeny v tabulce 3. Za velmi cenný je považován také vliv PCSK9-i na snížení lipoproteinu(a), který je nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj AS