

# Komplexní hypolipidemická terapie a redukce kardiovaskulárního rizika: kazuistika

## Comprehensive lipid-lowering therapy and cardiovascular risk reduction: a case report

Martina Šišáková, Kateřina Helánová

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

✉ MUDr. Kateřina Helánová, Ph.D. | helanova.katerina@fnbrno.cz | www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 30. 8. 2025

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 25. 9. 2025

### Abstrakt

**Úvod:** Účinná farmakoterapie dyslipidemie často vyžaduje kombinaci preparátů. Terapie inhibitory PCSK9 (PCSK9i) zvyšuje šanci na dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu (LDL-C), a tím i snížení kardiovaskulárního (KV) rizika. **Popis případu:** 75letý pacient byl léčen pro smíšenou dyslipidemii ve velmi vysokém KV-riziku. Prodělal ischemické příhody v mozkovém i srdečním arteriálním řečišti. Významná stenóza pravé koronární tepny byla řešena angioplastikou s implantací stentu. Pacient netoleroval statiny, ezetimib ani fibrát – tyto léky opakovaně vyvolávaly reverzibilní elevaci kreatinkinázy a svalové potíže. Alirokumab byl dobře tolerován a pacient dosáhl cílových hodnot LDL-cholesterolu. Titrace dávky na 150 mg vedla k poklesu LDL-C < 1 mmol/l. Od zahájení terapie PCSK9i nedošlo k recidivě KV-komplikace. **Diskuse:** Snížení LDL-C i na velmi nízké hodnoty (< 1 mmol/l) je považováno za bezpečné. Podle dostupné literatury nízká hladina LDL-C nezvyšuje riziko hemoragické cévní mozkové příhody ani výskyt nádorových onemocnění a je považována za bezpečnou i ve vztahu k neurokognitivním funkcím. **Závěr:** Terapie alirokumabem vedla k dosažení cílové hodnoty LDL-C. Efekt léčby byl pozorován i přes to, že alirokumab byl podáván v monoterapii, vzhledem k intoleranci veškeré perorální hypolipidemické terapie. Titrace do maximální dávky byla bezpečná, bez negativních účinků i při poklesu LDL-C < 1 mmol/l. Od zahájení terapie PCSK9i nedošlo k recidivě KV-příhody.

**Klíčová slova:** alirokumab – cílové hodnoty LDL-cholesterolu – terapie PCSK9i

### Abstract

**Introduction:** Effective pharmacotherapy of dyslipidemia usually requires a combination of drugs. PCSK9 inhibitors therapy increases the chance of achieving target LDL cholesterol levels and thus reducing cardiovascular risk. **Case description:** A 75-year-old patient was treated for mixed dyslipidemia at very high cardiovascular risk. He had ischemic events in both the cerebral and cardiac arterial systems. Significant stenosis of the right coronary artery was treated with angioplasty and stent implantation. The patient did not tolerate statins, ezetimibe or fibrates – these drugs caused reversible elevation of creatine kinase and muscle pain. Alirocumab was well tolerated and the patient achieved target LDL cholesterol levels. Dose titration to 150 mg led to a decrease in LDL cholesterol below 1 mmol/l. Since initiation of PCSK9i therapy, there has been no recurrence of cardiovascular complications. **Discussion:** Lowering LDL cholesterol even to very low levels (< 1 mmol/l) is considered safe. The prevailing opinion in the literature is that low LDL cholesterol does not increase the risk of hemorrhagic stroke or cancer and is also safe with respect to neurocognitive functions. **Conclusion:** Alirocumab therapy led to achievement of the target LDL cholesterol level. The effect of the drug was observed despite the fact that alirocumab was administered as monotherapy due to intolerance of all oral hypolipidemic therapy. Titration to the maximum dose was safe, without adverse effects even when LDL cholesterol decreased below 1 mmol/l. Since initiation of PCSK9i therapy, there has been no recurrence of cardiovascular events.

**Keywords:** alirocumab – PCSK9i therapy – LDL cholesterol target values

## Úvod

Redukce rizika kardiovaskulárních (KV) komplikací je jedním ze zásadních cílů péče o pacienty s velmi vysokým a extrémním KV-rizikem. Komplexní postup má vést ke snížení rizika srdečního infarktu, cévní mozkové příhody nebo nutnosti intervence (angioplastiky nebo bypassové operace) v tepenném řečišti. Základem je vyvážená strava s omezením živočišných tuků a racionální životní styl zahrnující vhodné pohybové aktivity. U většiny pacientů se ale neobejdeme bez hypolipidemické farmakoterapie. Terapie by neměla být podávána v suboptimálních dávkách, které často nevedou k dostatečnému poklesu LDL-cholesterolu (LDL-C), a tím ani ke snížení KV-rizika.

Pacienti ve velmi vysokém KV-riziku by měli dosahovat hodnot LDL-C  $\leq 1,4$  mmol/l. Do této skupiny patří nemocní po epizodě akutního koronárního syndromu (srdeční infarkt nebo nestabilní angina pectoris), se stabilní anginou pectoris, po revaskularizaci (koronární angioplastika, angioplastika v periferním tepenném řečišti například dolních končetin, bypassová operace), po cévní mozkové příhodě nebo tranzitorní ischemické atace. Za aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) považujeme také nález více než 50% stenózy alespoň dvou velkých koronárních tepen nebo významné aterosklerotické změny karotid detekované ultrasonograficky. Další skupinu tvoří pacienti s velmi vysokým KV-rizikem, mezi které řadíme nemocné s diabetes mellitus s orgánovým postižením nebo přítomností nejméně 3 velkých rizikových faktorů, případně diabetes mellitus 1. typu s dobou trvání více než 20 let. Za vysoce rizikové jsou považováni také pacienti s významnou renální insuficiencí s eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, s vypočteným rizikem fatální KV-příhody pomocí skórovacího systému SCORE  $\geq 10$  %. V neposlední řadě jsou do velmi vysokého KV-rizika zařazeni pacienti s familiární hypercholesterolemií s ASKVO nebo alespoň 1 dalším významným rizikovým faktorem. Ještě přísnější postup je doporučen u nemocných s rekurentní aterosklerotickou příhodou do 2 let od první události při zavedené racionální terapii. Tito pacienti by měli dosáhnout cílové hodnoty  $\leq 1,0$  mmol/l [1].

Optimální efektu je možné dosáhnout kombinací léčiv spolu s režimovými opatřeními. Základem a prvním krokem hypolipidemické terapie v sekundární prevenci ASKVO jsou statiny. Jsou preferovány modernější molekuly. Za dostatečnou považujeme dávku 40–80 mg atorvastatinu a 20–40 mg rosuvastatinu. Velmi často ale monoterapie k dosažení terapeutického cíle nedostačuje. Jako lék druhé volby je obvykle používán ezetimib v dávce 10 mg denně. Kombinační terapií se dále zvyšuje šance na dosažení dostatečného poklesu LDL-C, a tím i KV-rizika. Třetím krokem je přidání PCSK9i do terapie. Na českém trhu jsou k dispozici inhibitory proprotein konvertázy subtilizin/kexin typu 9 (PCSK9i) alirokumab a evolokumab a terapie siRNA inkilisiran. V zásadě tato léčiva ovlivňují práci LDL-receptoru, a tím vstup LDL-C do jaterních buněk, v nichž je pak metabolizován. Terapie PCSK9i je soustředěna do specializovaných center. Terapie inkilisiranem

je uvolněna k preskripci pro některé odbornosti (vnitřní lékařství, kardiologie, neurologie). V některých případech a v souladu s pravidly pro preskripci je možné využít efekt kyseliny bempedoové. Další možnosti hypolipidemické terapie je lepší svěřit do kompetence odborných ambulancí.

Kombinovaná terapie, zejména s PCSK9i, může vést k výraznému poklesu LDL-C  $< 1$  mmol/l. Tyto hodnoty LDL-C jsou opakovaně předmětem diskuse zejména s ohledem na riziko nežádoucích efektů takto razantního snížení. S nízkou hladinou LDL-C je v literatuře spojován například zvýšený výskyt hemoragických mozkových příhod nebo zvýšené riziko vzniku nádorových onemocnění. Nejednotný názor panuje i na souvislost s vlivem na neurokognitivní funkce. To vše může iniciovat obavu z razantního snižování hodnot LDL-C. Důsledkem toho je pak suboptimální dávkování hypolipidemik, což nevede k dostatečnému snížení KV-rizika.

Cílem prezentované kazuistiky je ukázat příklad pacienta z reálné praxe kardiologické ambulance a vývoj jeho zdravotního stavu v delším časovém úseku při terapii alirokumabem.

## Popis případu

Prezentovaný pacient je muž narozený v roce 1950 (75 let). Byl léčen pro smíšenou dyslipidemii ve velmi vysokém KV-riziku. V jeho anamnéze je generalizovaná ateroskleróza s vícečetnými KV-komplikacemi. V roce 2001 prodělal tranzitorní ischemickou ataku v zadní mozkové cirkulaci, v prosinci 2004 pak ve stejném povodí ischemickou cévní mozkovou příhodu s klinickým projevem centrálního vestibulárního syndromu. Nebyla zjištěna fibrilace síní jako možná příčina kardoembolické etiologie, v extrakraniálním karotickém řečišti byly detekovány stenózy do 40 %, při dalším sledování jen s mírnou progresí do 50 %. Pacient zůstal bez trvalé poruchy motoriky nebo řeči.

Od ledna 2018 byl pacient léčen pro ischemickou chorobu srdeční (ICHS) se syndromem anginy pectoris. Laboratorní testy (troponin T) byly v době obtíží negativní. Echokardiograficky byla zjištěna hypokinéza dolní stěny levé srdeční komory a stav byl v dokumentaci uzavřen jako možný stav po infarktu myokardu v této lokalizaci. Koronarograficky byla zjištěna 90% stenóza ostia pravé koronární tepny (arteria coronaria dextra – ACD) a byla řešena perkutánní koronární angioplastikou s implantací léky potahovaného stentu jako kompletní revaskularizace. Porucha kinetiky dolní stěny levé srdeční komory přetrvávala i při dalších echokardiografických kontrolách. Pacient byl od ledna 2018 klinicky stabilní bez atak anginy pectoris, námahová dušnost byla stacionárně NYHA II-III.

Z dalších komorbidit byla k případu relevantní hypertenzí nemoc kompenzovaná farmakoterapií. Od ledna 2014 byl sledován pro karcinom prostaty, řešený prostatektomií s následnou radioterapií. Pacient užívá pravidelně medikaci: telmisartan 80 mg denně, amlodipin 5 mg denně, metoprolol 25 mg denně, kyselinu acetylsalicylovou 100 mg denně.

Dyslipidemie byla řešena od září 2004. Při zpřísněných dietních opatřeních nedošlo k dostatečné redukci LDL-C.

Od prosince 2004 (i s ohledem na recentně prodělanou cévní mozkovou příhodu) byla zahájena terapie simvastatinem v dávce 20 mg denně. V laboratorních odběrech došlo ke snížení LDL-C, ale nově i k elevaci kreatinínázy. V říjnu 2005 byl simvastatin zaměněn za atorvastatin 10 mg denně. O tři měsíce později byl pro rapidní nárůst kreatinínázy na 5násobek horního limitu atorvastatin vysazen a pacient zůstal jen na dietě. V únoru 2006 při parciální normalizaci kreatinínázy a neuspokojivé hodnotě LDL-C byla zahájena terapie fenofibrátem v dávce 160 mg denně. Tato terapie musela být o dva měsíce později vysazena pro kreatinínázu 30,2  $\mu\text{kat/l}$ , a to i přes příznivý efekt léku na hodnotu LDL-C. V květnu 2006 podstoupil pacient vyšetření na neurologii, kde nebylo prokázáno neuromuskulární onemocnění, které by vysvětlovalo opakované elevace kreatinínázy.

V roce 2007 byla nově zahájena terapie ezetimibem v dávce 10 mg denně, následně zaměněná pro nedostatečný efekt za kombinaci ezetimibu a simvastatinu v dávce 10/10 mg obden. Pacient toleroval tuto kombinaci v redukované dávce do března 2012, kdy pro progredující svalové křeče lék vysadil. Následně netoleroval ani samotný ezetimib v dávce 10 mg, i ten pro svalové křeče vysadil. Další pokus o zavedení hypolipidemické terapie fluvastatinem v dávce 80 mg denně byl opět neúspěšný a pacient lék vysadil pro svalové křeče. Terapie statiny i ezetimibem opakovaně vedla ke zlepšení hladiny LDL-C, ale nebyla tolerována pro svalové obtíže a elevaci kreatinínázy.

V lednu 2018 bylo pro nově prokázané aterosklerotické postižení pravé koronární tepny nutné provedení angioplastiky a implantace léky potahovaného stentu. Shodou okolností bylo v té době nově otevřeno naše centrum pro předpis terapie PCSK9i a bylo možné nabídnout pacientovi léčbu alirokumabem v dávce 75 mg aplikované podkožně jednou za 14 dnů. Při této terapii poklesly hodnoty LDL-C o více než 40 % oproti vstupní hodnotě, hladina se pohybovala mezi 1,6–2,2 mmol/l. Po vytitrování dávky na 150 mg alirokumabu ve 14denním aplikačním intervalu bylo dosaženo cílových hodnot LDL-C, opakovaně byla měřena hodnota  $< 1,0$  mmol/l. Terapie byla tolerována bez celkových nebo lokálních vedlejších účinků.

Od ledna 2018 dosud nebyla zaznamenána recidiva ischemické příhody v srdečním ani v mozkovém cévním řečišti. Pacient byl bez klinických projevů syndromu anginy pectoris, dušnost byla NYHA II-III adekvátně ke kondici pacienta, levá srdeční komora byla bez známek dysfunkce (přetrvává hypokinéza dolní stěny levé komory bez vlivu na celkovou ejekční frakci). Nebyly přítomny poruchy hybnosti ani řeči, neurologický deficit nebyl patrný. Nádorové onemocnění prostaty bylo rovněž ve stabilizovaném stavu bez známek recidivy.

## Diskuse

Kombinovaná hypolipidemická terapie dokáže při dostatečném efektu stabilizovat ateromatózní pláty v tepnách a snížit tak riziko ICHS. Podle některých literárních zdrojů ateromatózní pláty vlivem terapie i regredují [2].

Poučka „čím níže, tím lépe“ je stále pod drobnohledem odborníků z mnoha oborů. Obavy z nežádoucích účinků razantního snížení LDL-C jsou důvodem pro rozsáhlý výzkum na toto téma a na riziko některých komplikací dosud nepanuje jednotný názor.

Nízká hladina LDL-C přitom není u člověka patologickým jevem. Z antropologických studií vyplývá, že před přibližně 10 000 lety se naši předkové stravovali zcela odlišně. Základem jejich stravy byly suroviny získané z přírody jako ovoce, zelenina, ořechy a maso divokých zvířat. Podle názorů odborníků netrpěli tito lidé projevy aterosklerózy a měli nízké hladiny cholesterolu. S rozvojem zemědělství a chovu domácích zvířat, která jsou živena jinak než divoká, došlo i ke změně složení potravy člověka a byly položeny základy pro rozvoj aterosklerózy a jejích komplikací.

Hodnoty LDL-C odpovídající cílovým hladinám  $\leq 1,4$  mmol/l by se mohly zdát velmi nízké. Často je diskutován vliv na neurokognitivní funkce. Člověk se ale rodí s hodnotami LDL-C právě kolem 1,2–1,3 mmol/l. Vývoj mozku je v tomto období překotný, a přesto mozek netrpí vlivem nízkých hladin cholesterolu [3]. V letech 1990–1995 byl proveden literární průzkum Medline zahrnující údaje o cca 20 000 pacientech. Snížení hladiny cholesterolu v primární prevenci bylo v tomto průzkumu asociováno s nárůstem suicidií. Ve studiích v sekundární prevenci nebyla tato souvislost pozorována, šlo ale o pozorování na významně menším vzorku přibližně 4 000 pacientů. Souvislost deprese s hladinou cholesterolu se nezdá být v tomto průzkumu tak přímá jako souvislost se suicidií. Nižší hladinu cholesterolu měli dále nemocní s agresivitou, se schizofrenií a s poruchami učení. Jistým limitem může být fakt, že nebyl zjišťován vliv snížení hladiny cholesterolu (vnímáno jako změna hladiny v čase), ale byly stanovovány hladiny cholesterolu u nemocných s různými neurologickými a psychiatrickými onemocněními. Obecně se literatura spíše přiklání k bezpečnosti terapie PCSK9i ve vztahu k neurokognitivním funkcím [4].

Mozek je jedním z orgánů, který potřebuje cholesterol ke správnému fungování. Jako jedna z možných příčin se diskutuje presynaptický i postsynaptický vliv cholesterolu na serotoninové receptory. Mozek je přednostně závislý na de novo syntéze cholesterolu a kolísání hladiny cholesterolu v periferní krvi ho ovlivňuje méně. Tuto situaci by mohly měnit statiny, které pronikají hematoencefalickou bariérou a mohou tak inhibovat syntézu cholesterolu v mozku [3,5].

Nízká hladina LDL-C bývá podle některých zdrojů spojována s vyšším výskytem nádorových onemocnění a také s hemoragickými mozkovými příhodami. Obecně ale převládá názor, že benefity komplexní a účinné hypolipidemické terapie jednoznačně převyšují možná rizika. Pro rozšíření stávajících poznatků, je zapotřebí dalšího cíleného výzkumu [4].

## Závěr

Terapie alirokumabem vedla u prezentovaného pacienta k redukcí LDL-C a k dosažení cílové hodnoty vzhledem k jeho KV-riziku. Účinek léčby byl pozorován i přes to, že šlo o mo-

noterapii PCSK9i vzhledem k intoleranci veškeré perorálně podávané hypolipidemické terapie. Titrace do maximální dávky 150 mg alirokumabu ve 14denním intervalu byla bezpečná a nevedla k negativním účinkům i při poklesu LDL-C < 1 mmol/l. V průběhu 7,5 roku od zahájení léčby PCSK9i nedošlo k recidivě KV-příhody.

### Literatura

1. Vrablík M, Piňha B, Blaha V et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *AtheroRev* 2019; 4(3):126–137.
2. Athyros VG, Katsiki N, Karagiannis A et al. High-intensity statin therapy and regression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2015; 29(1): 142–145. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.10.004>>.
3. Bandyopadhyay D, Qureshi A, Ghosh Arshna et al. Safety and Efficacy of Extremely Low LDL-Cholesterol Levels and Its Prospects in Hyperlipidemia Management. *J Lipids* 2018; 2018: 8598054. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2018/8598054>>.
4. Faselis C, Imprialos K, Grassos H et al. Is very low LDL-C harmful? *Curr Pharm Des* 2018; 24(31): 3658–3664. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/1381612824666181008110643>> .
5. Boston PF, Dursun SM, Reveley MA. Cholesterol and mental disorder. *Br J Psychiatry* 1996; 169(6): 682–689. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1192/bjp.169.6.682>>.