

Wołowicz Łukasz, Banach Joanna, Rogowicz Daniel, Grochowska Magdalena, Zukow Walery, Sinkiewicz Władysław. Inhibitory proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny 9 nowym, przełomowym narzędziem terapeutycznym w leczeniu dyslipidemii = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors are a new, groundbreaking therapeutic tool in the treatment of dyslipidemia. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(7):525-539. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.58882>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/3716>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).
755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 02.07.2016. Revised 25.07.2016. Accepted: 28.07.2016.

Inhibitory proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny 9 nowym, przełomowym narzędziem terapeutycznym w leczeniu dyslipidemii

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors are a new, groundbreaking therapeutic tool in the treatment of dyslipidemia

**Łukasz Wołowicz¹, Joanna Banach¹, Daniel Rogowicz¹, Magdalena Grochowska¹,
Walery Zukow², Władysław Sinkiewicz¹**

¹ II Katedra Kardiologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

² Instytut Kultury Fizycznej, Wydział Kultury Fizycznej, Zdrowia i Turystyki, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy

Streszczenie

Aktualnie najczęściej stosowaną grupą leków hipolipemizujących są statyny, które skutecznie redukują ryzyko niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w profilaktyce zarówno pierwotnej, jak i wtórnej. Stosowanie statyn może się jednak wiązać z nietolerancją tej grupy leków i występowaniem działań niepożądanych, których częstość zwiększa się w przypadku terapii skojarzonej z innymi lekami hipolipemizującymi. Ponadto u kilku procent chorych pomimo zastosowania skojarzonej terapii lekami hipolipemizującymi, nie

udaje się osiągnąć docelowych wartości stężenia cholesterolu LDL (z ang. low-density lipoprotein – LDL, LDL-C). Nowa grupa leków - inhibitory *proproteinowej* konwertazy subtylizyny/keksyny 9 (PCSK9), które regulują stężenie receptora dla LDL-C, wydają się być nowym, skutecznym narzędziem terapeutycznym, stosowanym celem osiągnięcia docelowych wartości cholesterolu LDL. Celem pracy było przedstawienie metabolizmu cholesterolu w organizmie człowieka, znaczenia skutecznej terapii zaburzeń gospodarki lipidowej, aktualnego stanu wiedzy na temat białka PCSK9 i jego inhibitorów. Opisano wyniki najważniejszych badań klinicznych z inhibitorami PCSK-9.

Słowa kluczowe: cholesterol, proproteinowa konwertaza białkowa subtylizyna/keksyna typu 9 (PCSK9), inhibitory PCSK9.

Abstract

Statins are currently the most frequently used group of lipid-lowering drugs. This group of drugs can effectively reduce the risk of adverse cardiovascular diseases in both primary and secondary prevention, however, their implementation may lead to intolerance and other side effects, the frequency of which increases in the case of a combined therapy with other lipid-lowering drugs. Additionally, in spite of the therapy a little percentage of the patients still cannot reach the target concentration of LDL cholesterol. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors (a new class of drugs that regulate the concentration of LDL cholesterol receptor) seem to be a new and effective therapeutic tool used to reach the target level of LDL cholesterol. The aim of the study was to present the cholesterol metabolism in human body, the significance of an effective therapy for lipid disorders as well as the current knowledge of the PCSK9 protein and its inhibitors.

Key words: cholesterol, proprotein convertase subtilisin/kexin type (PCSK9), PCSK9 inhibitors.

Wstęp

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną inwalidztwa i przedwczesnej umieralności w krajach rozwiniętych. Skuteczna terapia zaburzeń gospodarki lipidowej stanowi istotny element pierwotnej i wtórnej profilaktyki chorób rozwijających się na podłożu miażdżycy. Aktualnie najczęściej stosowaną grupą leków hipolipemizujących są inhibitory reduktazy beta-hydroksy-beta-metyloglutarylo-S-CoA, czyli statyny. Statyny skutecznie redukują ryzyko niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w profilaktyce pierwotnej i wtórnej, jednak ich stosowanie może wiązać się z nietolerancją i wystąpieniem działań niepożądanych, których częstość zwiększa się w przypadku terapii skojarzonej z innymi lekami hipolipemizującymi. Wg Ahmada nietolerancja statyn w monoterapii dotyczy 5-10% chorych [1]. Wyniki badania NATPOL 2011 wykazały, że problem zaburzeń gospodarki lipidowej obejmuje znaczny odsetek polskiej populacji. W reprezentatywnej grupie 1168 mężczyzn (M) i 1245 kobiet (K) w wieku 18-79 lat średnie stężenie LDL-C wyniosło kolejno 123.6 mg/dl (120.9 -126.2) i 123.7 mg/dl (121.4 – 126.1). Podwyższone stężenie LDL-C (>115mg/dl) stwierdzono u 57.8% badanych. W grupie osób ze stwierdzoną podczas badania hipercholesterolemią tylko 10.9% osób było skutecznie leczonych, a u ponad 8% badanych pomimo terapii skojarzonej, nie osiągnięto docelowych wartości stężenia cholesterolu. Ponadto problemem terapeutycznym dla współczesnej kardiologii pozostaje hipercholesterolemia rodzinna [2]. Nowa grupa leków - inhibitory białka PCSK9, które regulują stężenie receptora dla cholesterolu LDL (z ang. low-density lipoprotein – LDL, LDL-C), wydają się być nowym, skutecznym narzędziem terapeutycznym, stosowanym celem osiągnięcia docelowych wartości cholesterolu LDL. Celem pracy było przedstawienie metabolizmu cholesterolu w organizmie człowieka, znaczenia skutecznej terapii zaburzeń gospodarki lipidowej, aktualnego stanu wiedzy na temat białka PCSK9 i jego inhibitorów.

Metabolizm cholesterolu w organizmie człowieka

Cholesterol jest nieodzowną komponentą składową wszystkich błon plazmatycznych eukariontów. Większość cholesterolu w ludzkim organizmie występuje w postaci estrów z kwasami tłuszczowymi, dlatego jest pozbawiona właściwości hydrofilowych [3,4]. Proces

syntezy endogennego cholesterolu z acetylokoenzymu A (acetylo-CoA) zachodzi we wszystkich komórkach organizmu człowieka, zarówno w cytosolu, jak i siateczce śródplazmatycznej. Głównym miejscem syntezy cholesterolu, którego w całym organizmie powstaje łącznie do 1,5g jest wątroba, gdzie powstaje około 0,8g tego związku. Podaż cholesterolu z dietą wynosi średnio ok. 0,25-0,5 g dziennie i jest uzależniona od predyspozycji osobniczych, czy spożywania posiłków. Z powodu znaczenia i roli cholesterolu, a także wpływu w/w czynników na jego stężenie, istnieją mechanizmy mające na celu zapobieganie niedoborowi i nadmiernej akumulacji cholesterolu w tkankach [5]. Z uwagi na wielopierścieniową strukturę cholesterolu niemożliwy jest rozkład tego związku do CO_2 i H_2O . Wydalanie cholesterolu jest możliwe tylko w postaci niezmienionej lub w postaci metabolitów zawierających nienaruszone pierścienie. Wolny cholesterol i powstałe kwasy żółciowe przechodzą do żółci, następnie są wydalone przez przewód pokarmowy [3,4,6]. Nadmiar cholesterolu w przypadku braku możliwości jego wiązania przez fosfolipidy i sole kwasów żółciowych, może przyczyniać się do powstawania kamicy dróg żółciowych [3,4].

Podział, budowa, funkcja lipoprotein o małej gęstości (LDLs) i innych lipoprotein. Receptor dla LDL.

Za osoczowy transport lipidów odpowiedzialne są lipoproteiny. Zbudowane są z: zewnętrznej, hydrofilnej warstwy białek – apoprotein i fosfolipidów; warstwy leżącej poniżej, w skład której wchodzi kwas tłuszczowy będący częścią fosfolipidów i cholesterol wolny; warstwy wewnętrznej, czyli hydrofobowego rdzenia utworzonego przez zestryfikowany cholesterol i triacyloglicerole. Apoproteiny jako fragment lipoprotein, pełnią funkcję ligandów dla receptorów lipoprotein w błonach komórkowych, oraz regulują aktywność enzymów uczestniczących w ich przemianach [4,7].

Ze względu na gęstość lipoproteiny dzielimy na pięć klas, różniących się także innymi właściwościami (tabela 1):

- chylomikrony,
- lipoproteiny o bardzo małej gęstości (very low-density lipoproteins - VLDLs),
- lipoproteiny o pośredniej gęstości (intermediate-density lipoproteins - IDLs),
- lipoproteiny o małej gęstości (low-density lipoproteins - LDLs)
- lipoproteiny o dużej gęstości (high-density lipoproteins - HDLs)

Tabela 1. Charakterystyka lipoprotein. Opracowano na podstawie [3,7].

Lipoproteiny	Podstawowe lipidy rdzenia	Apoproteiny	Mechanizm uwalniania lipidów
chylomikrony	triacyloglicerole pochodzące z pożywienia	B - 48, C, E	hydroliza przez lipazę lipoproteinową
VLDLs	endogenne triacyloglicerole (niepochodzące z pożywienia, a wytworzone przez organizm)	B-100, C, E	hydroliza przez lipazę lipoproteinową
IDLs	endogenne estry cholesterolu	B-100, E	endocytoza do wątroby z udziałem receptorów i zmiana do LDL
LDLs	endogenne estry cholesterolu	B-100	endocytoza do wątroby i innych tkanek z udziałem receptorów
HDLs	endogenne estry cholesterolu	A	przemieszczenie estrów cholesterolu do IDL i LDL

LDLs są głównym transporterem cholesterolu z wątroby do innych narządów, przede wszystkim nerek, mięśni i kory nadnerczy – zawarta jest w nich większość cholesterolu osoczowego. LDLs pełnią swą funkcję poprzez odkładanie wolnego cholesterolu na powierzchni błon komórkowych lub poprzez wiązanie się z receptorem błonowym, który rozpoznaje zawartą w nich apoproteinę B-100. Dokładne poznanie procesu kontroli metabolizmu cholesterolu umożliwiły badania nad hodowanymi, ludzkimi fibroblastami przeprowadzone przez Michaela Browna i Josepha Goldsteina. Receptory dla LDLs (LDLR) są ujemnie naładowanymi glikoproteinami, skupionymi na błonach komórkowych w tzw. dołkach opłaszczonych. Receptor ten składa się z pięciu domen o różnych funkcjach. Część N-końcowa dojrzałego receptora wchodzi w interakcję z dodatnimi ładunkami białka apo B-100. Druga domena LDLR jest homologiczna do części prekursora naskórkowego czynnika wzrostu (EGF). Trzecia domena LDLR zawiera oligocukry, które utrzymują receptor

w postaci odstającej od błony, przez co jego część N-końcowa jest dostępna dla LDL. Czwarta domena jest umocowana w błonie, natomiast domena piąta znajduje się po cytozolowej stronie błony i odpowiada za interakcje LDLR z dołkami opłaszczonymi uczestnicząc w endocytozie [3,8,9]. Powierzchnia dołka jest pokryta białkiem, zwanym klatryną, stabilizującą jego strukturę. Kompleks LDLR – LDL-C wnika do komórki przez endocytozę. Błona plazmatyczna kompleksu wgłębia się, a następnie zasklepia w drodze fuzji, tworząc pęcherzyk endocytarny. Niskie pH wnętrza komórki powoduje oddzielenie LDL-C od LDLR, a pęcherzyk endocytarny dzieli się na dwie części. Pęcherzyk zawierający uwolniony LDL-C łączy się z lizosomem, tworząc wtórny lizosom, którego enzymy uwalniają cholesterol do cytoplazmy. Komponent białkowy LDL ulega hydrolizie do aminokwasów, a estry cholesterolu są hydrolizowane przez liposomową kwaśną lipazę. Pęcherzyk błonowy z uwolnionym receptorem wraca do błony komórkowej, ekspozując receptor na jej zewnętrznej powierzchni, gdzie ponownie może on związać się z LDL-C. Droga receptora od i do błony plazmatycznej trwa około 10 min, a czas życia receptora wynosi około 24 godzin. Dla recyrkulacji LDLR niezbędny jest jego fragment zbliżony strukturalnie do nabłonkowego czynnika wzrostu (EGF-A). Wychwyt LDL przez hepatocyty uwarunkowany jest ilością ich LDLR. Zwiększenie ilości dostępnych wątrobowych LDLR powoduje obniżenie stężenia LDL w osoczu, a zmniejszenie powoduje hipercholesterolemię [3,8,9].

Funkcjonują trzy główne mechanizmy przeciwdziałające nadmiernej akumulacji cholesterolu w komórce [3,4,8–10]. Cholesterol pochodzący z resztek chylomikronów, HDL i LDL hamuje syntezę cholesterolu endogennego, poprzez oddziaływanie na ilość i aktywność reduktazy beta-hydroksy-beta-metyloglutarylo-S-CoA. Prócz w/w mechanizmu reduktaza HMG-CoA jest pod kontrolą układu endokrynnego, który poprzez procesy fosforylacji i defosforylacji białka enzymatycznego reguluje jej aktywność (np. glukagon pobudza proces fosforylacji, spowalniając syntezę cholesterolu, a insulina działa odmiennie). Nadmiar cholesterolu, przekraczający metaboliczne zapotrzebowanie komórki, sprawia, iż ulega on estryfikacji przez acylotransferazę acylo-S-CoA:cholesterol. Aktywność tego enzymu rośnie, wraz ze wzrostem zawartości cholesterolu wewnątrz komórki. Acylotransferaza przenosi resztę kwasu tłuszczowego z acylo-S-CoA na grupę –OH cholesterolu, tworząc ester cholesterolu, który może być przechowywany w komórce. Ponownie zestryfikowany cholesterol zawiera głównie kwasy jednonienasycone: oleinian i palmitooleinian, natomiast estry cholesterolu w LDL zawierają głównie linolenian - wielonienasycony kwas tłuszczowy. Kontrola stężenia cholesterolu LDL odbywa się także poprzez mechanizmy kontrolujące ilość

dostępnych receptorów dla LDLs. Gen tego receptora, podobnie jak i reduktazy, zawiera elementy regulatorowe dla steroli, które kontrolują szybkość syntezy mRNA. Wysoka zawartość cholesterolu prowadzi do zmniejszenia syntezy nowych LDLRs, poprzez zmniejszenie transkrypcji odpowiedniego genu. Kluczową rolę w metabolizmie LDLR odgrywa konwertaza białkowa subtylizyna/keksyna typu 9 - białko PCSK9 (z ang. proprotein convertase subtilisin/kexin 9). Prócz w/w mechanizmów istnieje dodatkowy mechanizm związany z metabolizmem LDL-C, który jest ważny z punktu widzenia patofizjologii układu krążenia. Polega on na wychwycie zmodyfikowanego LDL-C przez mało specyficzne receptory makrofagów. Makrofagi z nadmierną zawartością zmodyfikowanego LDL-C nie podlegają mechanizmom mającym zapobiegać nadmiernej akumulacji cholesterolu w komórce i transformują w komórki piankowate, uczestnicząc tym samym w powstawaniu blaszek miażdżycowych [3,10].

Białko PCSK9

W 2003 r. Abifadel i współpracownicy jako pierwsi wykazali związek pomiędzy białkiem PCSK9, a stężeniem cholesterolu LDL, odkrywając mutację w genie kodującym białko PCSK9 u chorych na hipercholesterolemię rodzinną (z ang. familial hypercholesterolemia - FH). PCSK9 działa poprzez zmniejszenie ilości LDLR na powierzchni hepatocytów, co jako pierwsze zaobserwowano na modelach mysich. W przypadku nadekspresji białka PCSK9 obserwuje się zwiększenie degradacji LDLR w lizosomach [11]. W skład PCSK9 (z ang. proprotein convertase subtilisin kexin 9) wchodzi szereg domen m.in. prodomena N-końca, domena katalityczna, czy domena C-końca. Białko to jest proteazą serynową kodowaną przez gen obejmujący 12 eksonów, zlokalizowany na chromosomie 1p32.3, a jego ekspresja zachodzi w hepatocytach, w jelicie cienkim nerkach, płucach, mózgu śledzionie i grasicy. Proces umożliwiający transport cząsteczki PCSK9 do przestrzeni zewnątrzkomórkowej zachodzi w siateczce endoplazmatycznej komórki. Polega on na oddzieleniu od cząsteczki PCSK9 w procesie autokatalitycznym prodomeny przez domenę katalityczną i ponownym jej połączeniu [12]. PCSK9 wiąże się z fragmentem LDLR podobnym strukturalnie do nabłonkowego czynnika wzrostu – EGFA (z ang. epidermal growth factor-like repeat homology domain), co prowadzi do internalizacji receptora. Fragment EGFA jest niezbędny dla recyrkulacji receptora z endosomu do błony komórkowej. Związanie fragmentu EGFA przez PCSK9 zatrzymuje LDLR w komórce, prowadząc do jego degradacji w lizosomach. Innym mechanizmem działania PCSK9 jest wewnątrzkomórkowe wiązanie się PCSK9 z LDLR, który uległ internalizacji po uprzednim przyłączeniu cząsteczki

LDL-C i następnie związanie tego kompleksu z lizosomem. Odmiana PCSK9 nieczynna katalitycznie oddziałuje z LDLR tak samo jak odmiana czynna, stąd zależność pomiędzy PCSK9 – LDLR nie jest wynikiem proteolitycznego działania tego enzymu [13]. Bezpośrednim aktywatorem ekspresji LDLR i PCSK9 w komórkach jest czynnik transkrypcyjny SREBPS-2 (z ang. *sterol regulatory element binding proteins*), który tworzy kompleks z białkiem SCAP (z ang. *SREBP cleavage activating protein*), będącym sensorem stężenia cholesterolu w przestrzeni siateczki endoplazmatycznej i w błonach komórkowych. SREBPS-2 jest również aktywowany przez statyny. Wzrost ekspresji PCSK9 osłabia efekt pobudzenia ekspresji LDLR i spadku zawartości LDL w osoczu, stąd osłabienie funkcji PCSK9 w przypadku jego inhibitorów, zwiększa hipolipemizujący wpływ statyn [14–16]. Polimorfizm pojedynczego nukleotydu genu PCSK9 wiąże się ze wzrostem stężenia cholesterolu LDL i ryzyka sercowo-naczyniowego [17,18].

Inhibitory białka PSK9

Przedstawicielami tej grupy są:

- **alirokumab** (REGN727/SAR236553) – zaakceptowany przez Agencję Żywności i Leków (z ang. Food and Drug Administration; FDA) dn. 24 lipca 2015r. i przez Europejską Agencję Leków (z ang. European Medicines Agency; EMA) 28 września 2015r.; ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1; podawany podskórnie - 75 mg co 2 tygodnie/150 mg co 2 tygodnie; wskazania do stosowania: 1) dorośli - hipercholesterolemia pierwotna (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinna) lub dyslipidemia mieszana - niemożność osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu LDL.
- **ewolokumab** (AMG145) - zaakceptowany przez FDA dn. 27 sierpnia 2015r. i przez EMA dn. 21 lipca 2015 roku; ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1; podawany podskórnie - 140 mg co 2 tygodnie/420 mg co miesiąc; wskazania do stosowania: 1) dorośli - hipercholesterolemia pierwotna (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinna) lub dyslipidemia mieszana - niemożność osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu LDL, 2) dorośli i młodzież w wieku co najmniej 12 lat - homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej.
- **bokocizumab** (RN316) ze spodziewaną akceptacją w 2017r.; humanizowane, mysie przeciwciało monoklonalne klasy IgG2; podawany podskórnie - 150 mg co 2 tygodnie/300 mg co 4 tygodnie

Alirokumab

Randomizowane, kontrolowane za pomocą placebo badanie III-fazy ODYSSEY LONG TERM przeprowadzono w grupie 2341 chorych na heterozygotyczną postać hipercholesterolemii rodzinnej lub chorych z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Chorzy ci byli już leczeni maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn lub otrzymywali inne leczenie hipolipemizujące ze stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl. W badaniu wykazano znaczną redukcję stężenia LDL-C w grupie przyjmującej alirokumab w dawce 150 mg dwa razy w miesiącu. Po 24 tygodniach stosowania alirokumabu w porównaniu z grupą przyjmującą placebo redukcja LDL-C wynosiła średnio 62%. Zdarzenia niepożądane (z ang. adverse events; AE) wystąpiły u 81% pacjentów w grupie alirokumabu oraz u 83% pacjentów z grupy placebo ($p \geq 0,05$). Występowały one z podobną częstością w obu grupach, jednakże obserwowano różnice dotyczące: reakcji w miejscu wstrzyknięcia (5,9% alirokumab vs. 4,2% placebo; $p \geq 0,05$), bólów mięśni (5,4% alirokumab vs. 2,9% placebo, $p < 0,05$), zaburzeń neuropoznawczych (1,2% alirokumab vs. 0,5% placebo; $p \geq 0,05$) oraz zaburzeń okulistycznych (2,9% alirokumab vs. 1,9% placebo; $p \geq 0,05$) [19]. W badaniu ODYSSEY ALTERNATIVE po 24 tygodniach trwania, oceniono skuteczność alirokumabu vs. ezetymib w grupie chorych nietolerujących co najmniej 2 statyn z powodu dolegliwości mięśniowych i LDL-C wynoszącego ≥ 70 mg/dl lub ≥ 100 mg/dl (odpowiednio grupy wysokiego i średniego ryzyka sercowo-naczyniowego). W porównaniu z ezetymibem (redukcja LDL-C o 14,6%) w grupie alirokumabu (redukcja LDL-C o 45%) obserwowano istotną redukcję LDL-C o 30,4% [20]. W badaniu ODYSSEY COMBO I w grupie chorych otrzymujących maksymalnie tolerowaną dawkę statyny z możliwą dodatkową terapią hipolipemizującą, zestawiono skuteczność dołączenia alirokumabu vs. włączenie placebo. W grupie alirokumabu obserwowano zmniejszenie LDL-C o 48,3% (średnio do 51 mg/dl), natomiast w grupie placebo o 2,3% (średnio do 98 mg/dl), [$p < 0,001$][21]. W grupie chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w badaniu ODYSSEY COMBO II przeprowadzono porównanie pomiędzy dołączeniem do maksymalnie tolerowanej dawki statyny alirokumabu (75 mg co dwa tygodnie, plus doustne placebo) vs. ezetymib (10mg dziennie, plus podskórna iniekcja placebo). W grupie alirokumabu obserwowano zmniejszenie LDL-C o 50,6%, natomiast w grupie ezetymibu o 20,7% [$p < 0,0001$] [22]. W badaniu ODYSSEY OPTIONS w grupie chorych z LDL-C wynoszącym ≥ 70 mg/dl lub ≥ 100 mg/dl (odpowiednio grupy wysokiego i średniego ryzyka sercowo-naczyniowego) oceniono skuteczność

i bezpieczeństwo dołączenia alirokumabu do terapii statynami (atorwastatyna 20/40mg - ODYSSEY OPTIONS I i rosuwastatyna 10/20mg- ODYSSEY OPTIONS II) vs. ezetymib/podwojenie dawki atorwastatyny/zamiana atorwastatyny 40mg na rosuwastatynę. W badaniu ODYSSEY OPTIONS I dodanie do atorwastatyny 20 mg lub 40 mg alirokumabu zmniejszyło LDL-C kolejno o 44,1% i 54,0% ($p < 0,001$ vs. wszystkie komparatory). Większość pacjentów leczonych alirokumabem (kolejno 87,2% i 84,6%) osiągnęło swoje docelowe wartości LDL-C. W ODYSSEY OPTIONS II dodanie do rosuwastatyny 10 mg lub 20 mg alirokumabu zmniejszyło LDL-C kolejno o 50,6% i 36,3%. W grupie chorych leczonych rosuwastatyną 10mg lub 20mg dodanie alirokumabu pozwoliło osiągnąć docelowe stężenie LDL kolejno u 84,9% i 66,7% chorych [23–25]. Badanie ODYSSEY FH przeprowadzono w grupie chorych z postacią heterozygotyczną hipercholesterolemii rodzinnej, którzy nie osiągnęli docelowego LDL-C pomimo optymalnej terapii hipolipemizującej. Pierwszorzędownym punktem końcowym był spadek LDL-C vs. placebo. Średnie stężenie LDL-C w grupie alirokumabu po 24 tygodniach trwania badania ODYSSEY FH1 spadło z 144,7 mg/dl do 71,3 mg/dl (-57,9% vs. placebo), natomiast w ODYSSEY FH II z 134,6 mg/dl do 67,7 mg/dl (-51,4% vs. placebo) ($p < 0,0001$) [26].

Ewolokumab

Do badania MENDEL-2 zakwalifikowano pacjentów z $\text{LDL-C} \geq 100\text{mg/dl}$ i $< 190\text{mg/dl}$, triglicerydami $\leq 400\text{ mg/dl}$ i 10-letnim ryzykiem choroby wieńcowej $\leq 10\%$ według skali Framingham. Ewolokumab 140 mg stosowany co 2 tygodnie lub 420 mg co miesiąc, zestawiono z placebo i ezetymibem. Po 12 tygodniach badany inhibitor PCSK-9 obniżył LDL-C średnio o 55–57% vs. placebo ($p < 0,001$) i o 38–40% vs. ezetymib ($p < 0,001$). Ewolokumab obniżył wartość LDL-C $< 70\text{ mg/dl}$ u 69–71% badanych [27]. W badaniu OSLER ($n=4465$) porównano skuteczność terapii ewolokumabem 140 mg stosowanym co 2 tygodnie lub 420 mg co miesiąc ($n=2976$) dodawanego do standardowej terapii hipolipemizującej na LDL-C i częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych (z. ang. cardiovascular events; CV events) vs. standardowa terapia hipolipemizująca ($n=1489$). W grupie pacjentów z włączonym do terapii ewolokumabem obserwowano spadek LDL-C o 61% ($p < 0,001$). Częstość zdarzeń niepożądanych za wyjątkiem zdarzeń neurokognitywnych, których więcej obserwowano w grupie ewolokumabu była podobna w obu grupach i nie zależała od stężenia LDL-C. Obserwowano redukcję niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych na korzyść ewolokumabu (0,95% vs. 2,18%; ($p=0,003$)) [28]. W badaniu GAUSS-2 po 12 tygodniach trwania badania wykazano skuteczność

ewolokumabu 140 mg co 2 tygodnie/ 420 mg co miesiąc vs. ezetymib vs. placebo w grupie chorych nietolerujących co najmniej 2 statyn z powodu dolegliwości mięśniowych. Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie/ 420 mg co miesiąc vs. ezetymib powodował istotny spadek stężenia LDL-C (kolejno -56.1% vs -18.1% - dawka 140mg co 2 tygodnie; $p < 0.001$ i -52.6% vs.-15.1% - dawka 420 mg miesięcznie; $p < 0.001$). Obserwowano istotnie więcej przypadków mialgii w grupie pacjentów leczonych ezetymibem w stosunku do grupy ewolokumabu [29]. W badaniu RUTHERFORD-2 do którego zakwalifikowano 331 chorych na heterozygotyczną postać hipercholesterolemii rodzinnej porównano skuteczność ewolokumabu 140 mg co 2 tygodnie/ 420 mg co miesiąc vs. placebo. Po 12 tygodniach stwierdzono istotny spadek stężenia LDL-C w grupie ewolokumabu o 59.2% w przypadku dawki co 2 tygodnie ($p < 0,001$) i o 61.3% w przypadku comiesięcznej ($p < 0,001$) [30]. Badanie TESLA Part B w grupie 49 chorych na homozygotyczną postać hipercholesterolemii rodzinnej wykazało skuteczność ewolokumabu w dawce 420 mg co miesiąc vs. placebo. Po 12 tygodniach terapii obserwowano znacznie niższe stężenie cholesterolu LDL-C w grupie ewolokumabu (o 30,9%; $p < 0,001$) [31]. W 2017 roku spodziewane są wyniki badania FOURIER, które w grupie 27 500 pacjentów ma wykazać redukcję częstości zdarzeń sercowo naczyniowych w grupie chorych z hipercholesterolemią i klinicznie istotną chorobą sercowo-naczyniową [32]

Bokocizumab

Do badania klinicznego Ballantyne i wsp. z bokocizumabem zakwalifikowano ostatecznie 351 pacjentów ze stężeniem LDL-C ≥ 80 mg/dl, stężeniem triglicerydów ≤ 400 mg/dl oraz terapią statynami > 6 tygodni. Skuteczność bokocizumabu ($n=251$) o dawkowaniu 50/100/150mg co 2 tygodnie i 200/300mg comiesięcznie porównano z placebo ($n=100$), pierwszorzędnym punktem końcowym była redukcja stężenia LDL-C po 12 tygodniach od rozpoczęcia badania. Największą redukcję stężenia LDL-C obserwowano u pacjentów przyjmujących bokocizumab co 2 tygodnie w dawce 150 mg (-53.4 mg/dl; $p < 0.001$) i 300mg comiesięcznie (-44.9 mg/dl; $p < 0.001$). Częstość zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach. Tylko 7 pacjentów (2%) z powodu działań niepożądanych przerwało terapię bokocizumabem [33]. Aktualnie trwają badania kliniczne III-fazy: SPIRE-1 i SPIRE-2, gdzie oceniany jest wpływ bokocizumabu w dawce 150mg podawanego co 2 tygodnie na częstość niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych vs. placebo. Publikację wyników zaplanowano w 2017 roku [34].

Podsumowanie

Inhibitory PCSK9 stanowią ważne narzędzie terapeutyczne w celu osiągnięcia docelowych wartości LDL-C, zwłaszcza w grupie chorych na hipercholesterolemię rodzinną. Potrzeba dużych, wieloośrodkowych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania i wpływ tej grupy leków na częstość występowania twardych punktów końcowych.

Piśmiennictwo

- [1] Ahmad Z. Statin intolerance. *Am J Cardiol* 2014;15:1765–71.
- [2] Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P i wsp. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiologia Polska* 2013;71:381–92.
- [3] Lubert Stryer. *Biochemia*. Warszawa: Wydawnictwo naukowe PWN; 2003.
- [4] Bańkowski E. *Biochemia. Podręcznik dla studentów uczelni medycznych*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2009.
- [5] Cichosz G, Czeczot H. Kontrowersje wokół cholesterolu pokarmowego. *Pol Merkuriusz Lek* 2012;33:39–42.
- [6] Nowicka G. *Zaburzenia lipidowe*. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne; 2010.
- [7] Michajlik A, Bartnikowska E. *Lipidy i lipoproteiny osocza*. Warszawa: Wyd. Lek. PZWL; 1999.
- [8] Brown M, Goldstein J. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Angew Chem Int Ed Engl* 1986;25:34–47. *Angew Chem Int Ed Engl*.
- [9] Lagor W, Millar J. Overview of the LDL receptor: relevance to cholesterol metabolism and future approaches for the treatment of coronary heart disease. *J Recept Ligand Channel Res* 2010;3:1–14.
- [10] Zhang H, Temel RE, Martel C. Cholesterol and lipoprotein metabolism: Early Career Committee contribution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1791–4.

- [11] Li J, Tumanut C, Gavigan JA i wsp. Secreted PCSK9 promotes LDL receptor degradation independently of proteolytic activity. *Biochem J* 2007;406:203–7.
- [12] McNutt MC, Lagace TA, Horton JD. Catalytic activity is not required for secreted PCSK9 to reduce low density lipoprotein receptors in HepG2 cells. *J Biol Chem* 2007;282:20799–803.
- [13] Zhang DW, Lagace TA, Garuti R i wsp. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *J Biol Chem* 2007;282:18602–12.
- [14] Maxwell KN, Soccio RE, Duncan EM i wsp. Novel putative SREBP and LXR target genes identified by microarray analysis in liver of cholesterol-fed mice. *J Lipid Res* 2003;44:2109–19.
- [15] Careskey HE, Davis RA, Alborn WE i wsp. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Lipid Res* 2008;49:394–8.
- [16] Rashid S, Curtis DE, Garuti R i wsp. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:5374–9.
- [17] Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence Variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;1264–72.
- [18] Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009;50:172–7.
- [19] Robinson JG, Farnier M, Krempf M i wsp. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015;372: 1489-99.
- [20] Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP i wsp. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9:758–69.
- [21] Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP i wsp. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk

patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J* 2015;169:906–915.

[22] Cannon CP, Cariou B, Blom D i wsp. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36:1186–94.

[23] Bays H, Gaudet D, Weiss R i wsp. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3140–8.

[24] Robinson JG, Colhoun HM, Bays HE i wsp. Efficacy and safety of alirocumab as add-on therapy in high-cardiovascular-risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with atorvastatin (20 or 40 mg) or rosuvastatin (10 or 20 mg): design and rationale of the ODYSSEY OPTIONS Studies. *Clin Cardiol* 2014;37:597–604.

[25] Farnier M, Jones P, Severance R i wsp. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. *Atherosclerosis* 2016;244:138–46.

[26] Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G i wsp. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015;36:2996–3003.

[27] Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M i wsp. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2531–40.

[28] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD i wsp. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015;372: 1500-9.

[29] Stros E, Colquhoun D, Sullivan D i wsp. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2541–8.

[30] Frederick JR, Evan A Stein, Robert Dufour, MD, Traci Turner, MD, Fernano Civeira, MD, Prof Lesley Burgess, MB, Gisle Langslet, MD, Prof Russell Scott, MD, Prof Anders G Olsson, MD, David Sullivan, MD, G Kees Hovingh, MD, Bertrand Cariou, MD, Ioanna Gouni-Berthold, MD, Ransi Somaratne, Ian Bridges, Rob Scott, Scott M Wasserman DG. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331–40.

[31] Raal F, Honarpour N, Blom DJ i wsp. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341–50.

[32] <http://www.prnewswire.com/news-releases/amgen-completes-enrollment-in-large-cardiovascular-outcomes-trial-of-repatha-evolocumab-in-patients-with-high-cholesterol-and-clinically-evident-cardiovascular-disease-300094614.html>

[33] Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A i wsp. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2015;115:1212–21.

[34] <http://press.pfizer.com/press-release/bococizumab-rn316-significantly-reduced-ldl-cholesterol-statin-treated-adults-high-cho>