



fot. iStock

Czy jesteśmy skazani jedynie na statyny? Alternatywną grupą leków wprowadzanych ostatnio są inhibitory PCSK9, których działanie polega na zwiększaniu liczby receptorów komórkowych LDL, co tym samym zwiększa wychwyt i katabolizm tej aterogenicznej frakcji.

Czy tylko statyny?

Dagna Bobilewicz

Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

W 1985 r. nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny otrzymali Michael Brown i Joseph Goldstein za przedstawienie związku pomiędzy metabolizmem cholesterolu i chorobą wieńcową. Opisali oni mechanizm katabolizmu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) na drodze receptorowej.

Are statins the only option?

STRESZCZENIE: Hipercholesterolemia stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny, i dlatego leki obniżające stężenie cholesterolu są obiektem zainteresowań. Najszerszej stosowane statyny – inhibitory reduktazy HMG-CoA – nie zawsze pozwalają na osiągnięcie wyznaczonego celu, jakim jest obniżenie cholesterolu frakcji LDL, i wykazują działania uboczne. Inhibitory CETP – białka transportującego estry cholesterolu – nie uzyskały akceptacji klinicznej. Alternatywną grupą leków wprowadzanych ostatnio są inhibitory PCSK9, których działanie polega na zwiększaniu liczby receptorów komórkowych LDL, co tym samym zwiększa wychwyt i katabolizm tej aterogenicznej frakcji.

SŁOWA KLUCZOWE: hipercholesterolemia, chol-LDL, statyny, CETP, inhibitory PCSK9

SUMMARY: Hypercholesterolaemia is a challenge for medicine and therefore drugs lowering its serum level attract the attention of researchers. HMG-CoA reductase inhibitors are the most common, but in some cases they cannot lower LDL cholesterol and in addition their side effects are very serious. CETP inhibitors failed in clinical trials. PCSK9 inhibitors are an alternative group that have received approval. They demonstrate efficacy in lowering chol-LDL by increasing the number of recycling receptors and enhancing the capture of the atherogenic LDL fraction.

KEYWORDS: hypercholesterolaemia, chol-LDL, statins, CETP, PCSK9 inhibitors

Ich badania stworzyły również podstawę do wprowadzenia terapii hipocholesterolemii przy zastosowaniu statyn.

Frakcja LDL powstaje z przekształcenia w krwioobiegu frakcji lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL), syntetyzowanej w wątrobie. Krążące LDL, w skład których jako komponent białkowy wchodzi apolipoproteina B, są wychwytywane przez receptory zlokalizowane na błonach komórkowych, głównie w wątrobie, oraz ulegają internalizacji i dalszemu katabolizmowi wewnątrzkomórkowemu. Zawartość cholesterolu wewnątrz komórki wykazuje sprzężenie zwrotne z reduktazą 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (reduktaza HMG-coA) – enzymem bezpośrednio odpowiedzialnym za syntezę cholesterolu. Im więcej cząstek LDL zostanie „wyłapanych” z krążenia, tym niższa będzie aktywność enzymu. Receptor po internalizacji może albo ulec dalszej degradacji, albo recyrkulacji, i wówczas powraca na błonę komórkową. Droga receptorowa została uznana za fizjologiczną o działaniu antymiażdżycowym, w przeciwieństwie do drogi niereceptorowej, uruchomianej w przypadku niewydolności mechanizmu receptorowego. Wówczas cząstki LDL są wychwytywane przez makrofagi, co jed-

nocześnie nie hamuje syntezy cholesterolu i powoduje odkładanie się obciążonych estrami cholesterolu komórek tzw. piankowatych w ścianach naczyń.

Hipercholesterolemia

Hipercholesterolemia jest problemem społecznym, związanym w dużej mierze z trybem życia, natomiast jej postać rodzinna ma swoje uwarunkowania genetyczne. Większość przypadków jest spowodowana defektem receptorów LDL, inną przyczyną może być również defekt ligandu receptorowego, jakim jest apoB. Nowe światło na patomechanizm rodzinnej hipercholesterolemii rzuciły badania opublikowane w 2003 r., dotyczące konwertazy białkowej subtylizyna/keksyna typu 9 (PCSK9). PCSK9 reguluje katabolizm receptorów LDL, przyłącza się do zewnątrzkomórkowej części receptorów, ułatwiając ich degradację i tym samym obniżając ich liczbę, co skutkuje zwolnieniem tempa usuwania cząstek LDL z krążenia i prowadzi do wzrostu stężenia cholesterolu we krwi.

Zgodnie z zaleceniami międzynarodowymi właśnie LDL, a właściwie stężenie cholesterolu tej frakcji, jest uznany wykładnikiem zagrożenia rozwoju zmian miażdżycowych. Wartości optymalne są uzależnione od współistniejących innych czynników ryzyka i stanowią wskazówkę dla dalszego postępowania terapeutycznego.

Leczenie

Historia leczenia hipercholesterolemii obejmuje kilka etapów. Oczywiście modyfikacja diety i stylu życia jest jeśli nie jedynym, to z całą pewnością pierwszym etapem, jak również zawsze pozostaje działaniem wspierającym farmakoterapię.

STATYNY

Najlepiej przebadanymi lekami i najszerzej stosowanymi od drugiej połowy lat 80. są statyny. Poszczególne ich grupy charakteryzują się zróżnicowanymi właściwościami, natomiast wspólne działanie wszystkich jest oparte na obniżaniu wewnątrzkomórkowej syntezy cholesterolu poprzez hamowanie aktywności enzymu reduktazy HMG-CoA. W przypadku intensywnej terapii statynami udaje się obniżyć stężenie cholesterolu LDL o 50-60%, ale w praktyce nie u wszystkich pacjentów możliwe jest osiągnięcie wartości docelowych, co potwierdziły badania NATPOL 2011. Również w Stanach Zjednoczonych podaje się, że terapia jest nieefektywna u około 20% osób leczonych. Dodatkowo u kilkunastu procent pacjentów występuje nietolerancja w przypadku monoterapii statynami lub nawet działania uboczne. Do jednego z najbardziej uciążliwych powikłań można zaliczyć objawy rhabdomyolizy, czyli uszkodzenia mięśni szkieletowych, co znajduje odzwierciedlenie również w badaniach laboratoryjnych.

INHIBITORY CETP

Kolejną grupą leków, która wzbudziła zainteresowanie, były inhibitory CETP (białko wiążące estry cholesterolu). Estry cholesterolu powstają w obrębie cząstki HDL (lipoproteiny o wysokiej gęstości) na drodze działania swoistego enzymu (LCAT). Rola CETP polega na przenoszeniu estrów cholesterolu z frakcji HDL do frakcji VLDL i LDL, co powoduje niekorzystne obniżenie HDL. Zahamowanie aktywności tego białka wydawało się dobrą opcją, zwiększającą stężenie HDL. Praktyczne znaczenie tych leków nie znalazło jednak potwierdzenia w trakcie badań klinicznych (2006-2017). Stosowanie tych leków związane było ze zwiększoną śmiertelnością ogólną bądź nie wykazywały one zmniejszenia liczby incydentów sercowo-naczyniowych u osób przyjmujących statyny, albo uzyskiwane korzyści były nieproporcjonalne do oczekiwań i ponoszonych kosztów.

INHIBITORY PCSK9

Opisanie mechanizmu działania PCSK9 zwróciło uwagę na możliwości wykorzystania jego inhibitorów, co z założenia mogłoby wpłynąć na zwiększenie recyrkulacji receptorów, wzrostu ich liczby i tym samym zwiększenia katabolizmu aterogennych cząstek LDL. Przedstawicielami tej grupy leków są ewolokumab i alirokumab. Są to przeciwciała monoklonalne, skierowane przeciwko PCSK9, stanowiące typ leku biologicznego. Przyłączają się do białka w wątrobie, blokują łączenie się go z receptorem i inaktywują jego działanie, co zwiększa liczbę receptorów i możliwości wychwytu LDL z krążenia. Lek ma formę wstrzyknięć podskórnych i został zarejestrowany w 2015 r. Ze względu na długi czas półtrwania przeciwciał monoklonalnych pojedyncza dawka utrzymuje obniżone stężenie cholesterolu LDL przez kilka tygodni, w związku z czym lek można podawać w odstępach dwutygodniowych. Działania uboczne dotyczą głównie miejsca wstrzyknięć, a także w minimalnym procencie objawów ze strony górnych dróg oddechowych, bólów głowy i neuropochodnych.

Duża skuteczność tej grupy leków została potwierdzona w kilku badaniach klinicznych. Przykładowo w badaniu ODYSSEY (alirocumab), prowadzonym na populacji ponad 2000 pacjentów o wysokim ryzyku, z wysokim stężeniem cholesterolu, leczonych statynami, uzyskano obniżenie cholesterolu LDL o 60% po 24 tygodniach, co utrzymywało się do 78 tygodni. Obniżenie cholesterolu LDL jest głównym punktem uchwytu inhibitorów, obniża się również stężenie białka nośnikowego tej frakcji, czyli apolipoproteiny B-100.

Są również doniesienia wskazujące na obniżenie stężenia lipoproteiny (a) o około 20-30%. W skład Lpa poza apoB wchodzi również apolipoproteina (a), a cała cząstka budową przypomina plazminogen. Są dowody na związek stężenia Lpa z ryzykiem ser-

- ▶ cowo-naczyniowym, jak również wiadomo, że jest ono uwarunkowane genetycznie i nie ma przekonujących dowodów na możliwości jego obniżenia przez statyny. Mechanizm działania inhibitorów PCSK9 na katabolizm Lp_a nie jest znany. Nie jest wykluczone, że receptory LDL odgrywają pewną rolę w wychwycie Lp_a, co do tej pory było kwestionowane.

Podsumowanie

W podsumowaniu można stwierdzić, że leki z grupy inhibitorów PCSK9 mogą znaleźć zastosowanie w następujących przypadkach:

- leczenie hipercholesterolemii, w tym heterozygotycznej postaci rodzinnej, w monoterapii lub w terapii skojarzonej ze statynami, w tych przypadkach, w których nie udało się dotychczasowym leczeniem osiągnąć pożądanego spadku stężenia cholesterolu LDL;
- u osób z nietolerancją statyn, z silnie zaznaczonymi objawami ubocznymi;
- u osób z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną ze szczątkową funkcją receptorów.

Postać homozygotyczna występuje rzadko (raz na 500 tys. – 1 mln urodzeń), charakteryzuje się brakiem czynnych receptorów i jedynym leczeniem przyczynowym jest przeszczepienie serca (w przypadku jego uszkodzenia w wyniku zawałów w dzieciństwie) i wątroby w celu dostarczenia receptorów LDL. Lecze-

niem objawowym zarówno w postaci homo-, jak i nasilonej heterozygotycznej hipercholesterolemii jest afereza lipoprotein, będąca zabiegiem obciążającym dla pacjenta.

Dalsze badania nad tą bardzo obiecującą grupą leków są w trakcie i mają na celu określenie ich działania w monoterapii i terapii skojarzonej ze statynami, a także ocenę ich wpływu na konsekwencje kliniczne epizodów sercowo-naczyniowych i mózgowych. ■

Piśmiennictwo

1. Page M., Watts G.: *PCSK9 inhibitors – mechanism of action*. „Aust Presc”, 2016, 39, 164-167.
2. *Notable drug failure in 2017*. „Chemical & Engineering News”, 2017, 95.
3. Janikowski K., Lelonek M.: *Inhibitory PCSK9 – nowa terapia hipolipemizująca*. „Folia Cardiologica”, 2015, 10, 3, 178-182.
4. *Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 r.* „Kardiologia Polska”, 2016, 74, 1234-1318.

Z OSTATNIEJ CHWILI

12-14 października 2018 r. w Gdyni odbyła się III Konferencja Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego – CARDIOLIPID 2018. W opracowanej III Deklaracji Sopockiej znalazły się propozycje zmian w docelowym stężeniu cholesterolu LDL w zależności od zaawansowania ryzyka sercowo-naczyniowego:

- ekstremalnie wysokie ryzyko – poniżej 35 mg/dl,
- bardzo wysokie ryzyko – poniżej 55 mg/dl,
- wysokie ryzyko – poniżej 70 mg/dl,
- umiarkowane ryzyko – poniżej 100 mg/dl,
- niskie ryzyko – poniżej 115 mg/dl.

