

Inhibitory konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexiny 9 (PCSK-9) – nowe możliwości leczenia zaburzeń lipidowych

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK-9) – new perspective in treatment lipid disorders

Zbigniew Bednarkiewicz¹, Jarosław D. Kasprzak¹, Jan Bednarkiewicz²

¹Oddział Kardiologiczny – Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Zaburzenia lipidowe odgrywają istotną rolę w rozwoju schorzeń układu sercowo-naczyniowego – choroby niedokrwiennej serca, niedokrwiennego udaru mózgu oraz miażdżycy naczyń obwodowych. Zgodnie z aktualną wiedzą kluczową rolę przypisuje się stężeniu cholesterolu frakcji LDL (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*). Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2016 roku dotyczącymi leczenia dyslipidemii celem leczenia w grupie chorych po przebytych incydentach sercowo-naczyniowych jest osiągnięcie stężenia LDL-C poniżej 70 mg/dl lub obniżenie wyjściowego stężenia LDL-C o minimum 50% [1]. Leczeniem pierwszego rzutu zaburzeń lipidowych nadal pozostają statyny. W przypadku nieosiągnięcia za ich pomocą zakładanych celów, szczególnie w zakresie obniżenia LDL-C, zalecane jest stosowanie leczenia skojarzonego z zastosowaniem ezetimibu – *vide* badanie **IMPROVE-IT** (*The IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) [2].

Odkrycie kilkanaście lat temu nowego białka regulującego metabolizm wątrobowego receptora LDL, konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexiny 9 (PCSK-9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*), otworzyło nowe możliwości osiągnięcia zalecanych celów terapii służącej obniżeniu stężenia cholesterolu, szczególnie LDL-C. Fizjologiczne znaczenie PCSK-9 odkryto w 2003 roku, a krótko potem udowodniono, że blokowanie PCSK-9 za pomocą przeciwciał monoklonalnych silnie obniża stężenie LDL-C, co otworzyło drogę do opracowania nowej, skutecznej grupy leków hipolipemizujących. W ostatnich 2 latach ogłoszono kluczowe wyniki badań klinicznych, w których potwierdzono ich obiecujące właściwości w zakresie skutecznej prewencji powikłań krążeniowych.

Opracowano i doprowadzono do fazy badań klinicznych trzy przeciwciała monoklonalne blokujące PCSK9 – alirokumab (REGN 727), ewolokumab (AMG 145) oraz bokocizumab (RN 316). Wszystkie są podawane drogą iniekcji podskórnej co 2–4 tygodnie. Alirokumab i ewolokumab zostały w 2015 roku zatwierdzone przez *Food and Drug Administration* (FDA) i *European Medicines Evaluation Agency* (EMA) do stosowania u chorych z rodzinną hipercholesterolemią lub wymagających intensywnego obniżania stężenia LDL-C u chorych po przebytych incydentach sercowo-naczyniowych. Badania z zastosowaniem bokocizumabu (**SPIRE-1** i **SPIRE-2**, *Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events*) zawieszono w listopadzie 2016 roku. Bokocizumab, w przeciwieństwie do pozostałych dwóch leków, był przeciwciałem humanizowanym, zawierającym kilka procent białek myszy, co rodzi ryzyko immunogenności – mimo skuteczności hipolipemizującej zaobserwowano częste występowanie reakcji alergicznych na to przeciwciało monoklonalne w miejscu wstrzyknięcia, a ponadto zauważalne zmniejszenie siły działania już po kilkunastu miesiącach, związane z powstawaniem przeciwciał przeciwko cząsteczce leku [3].

W wielu badaniach klinicznych II i III fazy wykazano przydatność inhibitorów PCSK-9 w leczeniu zaburzeń lipidowych. W badaniach II fazy z zastosowaniem ewolokumabu – **LAPLACE-TIMI 56** (*Low-density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Assessment With PCSK9 monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin therapy*) [4], **MENDEL-1** (*Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Subjects Currently Not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels-1*) [5], **TESLA-A** (*Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities*) [6] i **RUTHERFORD** (*Reduction of LDL-C With*

Adres do korespondencji: dr n. med. Zbigniew Bednarkiewicz, Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Oddział Kardiologiczny, WSSz im. dr. Wł. Biegańskiego, ul. Kniaziewicza 1/5, 01–347 Łódź, tel. 42 251 60 16, e-mail: bednarkiewicz@ptkardio.pl

PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder Study) [7] – wykazano obniżenie stężenia LDL-C o 41–66%. W badaniu **GAUSS** (*Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects*) dowiedziono korzystnego efektu działania ewolokumabu u chorych nietolerujących statyn [8]. Roth i wsp. [9] uzyskali podobne, korzystne wyniki w badaniu z zastosowaniem alirokumabu. Zarówno ewolokumab, jak i alirokumab pozwoliły w tych badaniach uzyskać znaczne obniżenie stężenia nie tylko LDL-C, ale także apolipoproteiny B (Apo-B), cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów.

Również w kolejnych wieloośrodkowych badaniach potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu i alirokumabu u chorych w ramach prewencji wtórnej powikłań sercowo-naczyniowych. Najnowsze dane o skuteczności ewolokumabu są spójne z wcześniejszymi danymi z długoterminowych obserwacji badań otwartych. Alirokumab oceniano w badaniu **ODYSSEY LONG-TERM** (*Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab [SAR236553/REGN727] Versus Placebo on Top of Lipid-Modifying Therapy in High Cardiovascular Risk Patients With Hypercholesterolemia*) [10]. Włączono do niego 2341 chorych obciążonych wysokim ryzykiem, ze stężeniem LDL-C powyżej 70 mg/dl. Uzyskano obniżenie stężenia LDL-C o 62% w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, a także stwierdzono korzystny wpływ stosowanego leku na profil lipidowy oraz na zmniejszenie o 50% ryzyka występowania ponownych incydentów sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej. Podobne wyniki uzyskano w badaniach **OSLER-1** i **OSLER-2** (*Open Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-C Trial*) z zastosowaniem ewolokumabu [11]. Wykazano w nich obniżenie stężenia LDL-C o 61% w stosunku do wartości wyjściowych, cholesterolu nie-HDL o 52%, stężenia Apo-B o 47,5%, cholesterolu całkowitego o 36,1%, a triglicerydów o 12,6% przy jednoczesnym niewielkim wzroście stężeniu cholesterolu frakcji HDL (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*) o 7%. Działania niepożądane obserwowano na zbliżonym poziomie do stwierdzanego w przypadku podawania placebo. Najczęstszym powikłaniem były miejscowe reakcje alergiczne w miejscu wykonywania iniekcji podskórnej (4–6%) oraz bóle mięśniowe (5–6%). Takie działania niepożądane, jak pogorszenie funkcji poznawczych i zaburzenia pamięci, były rzadkie – występowały u około 1% chorych, podobnie często jak w grupie otrzymującej placebo.

Inhibitorom PCSK-9 poświęcono wiele uwagi na 66. Sesjach Naukowych *American College of Cardiology* w Waszyngtonie (marzec 2017 r.), a prezentacja przełomowych wyników badania **FOURIER** (*Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk*) znalazła się w programie sesji inauguracyjnej. Badanie **FOURIER** [12], największy program poświęcony terapii hipolipemizującej w historii, objęło 27 564 pacjentów po przebytych incydentach sercowo-naczyniowych – zawale

serca, udarze niedokrwiennym mózgu lub z objawową miażdżycą tętnic obwodowych oraz z wyjściowym stężeniem LDL-C co najmniej 70 mg/dl, otrzymujących stałą, maksymalnie tolerowaną dawkę statyny (atorwastatyny). Celem badania była ocena wpływu stosowania ewolokumabu w połączeniu ze statyną na występowanie ponownych incydentów sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej oraz ocena bezpieczeństwa długoterminowego podawania leku. Badanie było randomizowane, przeprowadzono je metodą podwójnie ślepej próby, z zastosowaniem grupy otrzymującej placebo. W badaniu uczestniczyły 1242 ośrodki z 49 krajów. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena częstości występowania poważnych powikłań sercowo-naczyniowych, definiowanych jako zgon z przyczyn krążeniowych, zawał serca, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub konieczność wykonania rewaskularyzacji. Oceniano częstość działań niepożądanych, w tym przypadków nowo rozpoznawanej cukrzycy. Randomizację przeprowadzono w okresie luty 2013–czerwiec 2015 roku. W grupie poddanej aktywnemu leczeniu chorzy otrzymywali ewolokumab w dawce 140 mg co 14 dni lub w dawce 420 mg raz/miesiąc w iniekcjach podskórnych, za pomocą specjalnych urządzeń wstrzykujących. Wybór sposobu dawkowania zależał od indywidualnych preferencji pacjenta. Średnia wieku chorych włączonych do badania wynosiła 63 lata, przeważali mężczyźni (75,6%). W wywiadzie u 81,1% chorych występował zawał serca, u 19,4% – niedokrwienny udar mózgu, a u 13,2% – objawy miażdżycy tętnic obwodowych. Wszyscy objęci randomizacją do badania chorzy otrzymywali stałą, maksymalnie tolerowaną dawkę statyny – minimum 20 mg atorwastatyny lub równoważną dawkę innej statyny. W chwili włączenia do badania 92,3% chorych otrzymywało leczenie przeciwplatekowe, 75,6% – beta-adrenolityki, 78,2% – inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany lub antagonistów aldosteronu. Średni okres obserwacji wynosił 26 miesięcy. Po 48 tygodniach obserwacji osiągnięto obniżenie stężenia LDL-C poniżej 70 mg/dl u 87% chorych otrzymujących ewolokumab ze statyną w porównaniu z 18% chorych otrzymujących jedynie statynę. U 42% chorych w grupie poddanej aktywnemu leczeniu uzyskano spadek stężenia LDL-C do wartości 25 mg/dl – podobne wartości LDL-C stwierdzono zaledwie u 0,1% otrzymujących statynę i placebo. Ewolokumab powodował także istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu nie-HDL (o 52%) oraz Apo-B (o 49%) w porównaniu z placebo. Kluczowym wynikiem badania było wykazanie znamienego statystycznie zmniejszenia częstości występowania złożonego pierwszorzędownego (9,8% v. 11,3%; $p < 0,001$) i drugorzędownego punktu końcowego (5,9% v. 7,4%; $p < 0,001$). Należy podkreślić, że różnica w zakresie częstości występowania punktów końcowych między badanymi grupami wzrastała z upływem czasu podawania ewolokumabu (> roku), co sugeruje, że przełożenie obniżenia stężeń miażdżycorodnych składowych lipidogramu na korzystny

efekt kliniczny wymaga czasu i jest spójne z obserwacjami dotyczącymi statyn, potwierdzając koncepcję: „niższy LDL-C = lepsza ochrona”. Prawdopodobny (w świetle wcześniejszych wyników badania GLAGOV [GLobal Assessment of Plaque regression With a PCSK9 antibody as Measured by intraVascular Ultrasound] [13]) mechanizm stanowi stabilizacja lub regresja blaszki miażdżycowej w efekcie silnego obniżania stężenia LDL-C. Nie zaobserwowano jednak zmniejszenia częstości zgonów w wyniku stosowania nowego leku w okresie obserwacji.

W wynikach badania potwierdzono bezpieczeństwo stosowania ewolokumabu. Nie zanotowano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami pod względem częstości występowania działań niepożądanych, w tym poważnych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu podania leku (2,1% v. 1,6%), reakcje alergiczne miejscowe lub uogólnione (3,1% v. 2,9%) oraz bóle mięśniowe (5,0% v. 4,8%). Nie obserwowano niekorzystnego wpływu ewolokumabu na parametry funkcji wątroby ani stężenia kinazy kreatyninowej (częstość występowania taka sama w porównywanych grupach), a co szczególnie istotne – nie zwiększało się ryzyko wystąpienia cukrzycy. Nie obserwowano także istotnego wpływu redukcji stężenia LDL-C na funkcje poznawcze pacjentów. Niemniej, ponieważ istnieją doniesienia o niebezpieczeństwie pogorszenia funkcji poznawczych u chorych otrzymujących długotrwale statyny, w ramach badania FOURIER przeprowadzono subbadanie **EBBINGHAUS** (*Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence on coGnitive HeAlth in High cardiovascular Risk Subjects*) [14].

Badanie **EBBINGHAUS** było prospektywną próbą, w której oceniano wpływ obniżenia stężenia LDL-C za pomocą ewolokumabu na funkcje poznawcze. Badanie przeprowadzono za pomocą specjalnego testu wykonywanego przez pacjenta na tablecie, oceniającego zdolności zapamiętywania, szybkość działania psychomotorycznego oraz zdolności poznawcze. Oceny dokonywano co 24 tygodnie, do zakończenia badania FOURIER. Szczególną uwagę zwrócono na subpopulację chorych, u których stężenie LDL-C wynosiło poniżej 25 mg/dl. Nie wykazano różnic w zakresie częstości występowania nieprawidłowości poznawczych między analizowanymi grupami, co wpisuje się w dotychczasowe korzystne dane o profilu bezpieczeństwa inhibitorów PCSK-9.

W przedstawionych badaniach jednoznacznie udowodniono przydatność leków z grupy inhibitorów PCSK-9 w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych. Połączone analizy wyników wcześniejszych badań i długoterminowych obserwacji w fazie badania otwartego (OSLER, ODYSSEY LONG-TERM) po raz pierwszy poparto prospektywnymi wynikami bardzo dużego badania, które dostarczyło wyników spójnych z wynikami wcześniejszych programów z zastosowaniem statyn – dowodzących skuteczności obniżenia ryzyka kluczowych powikłań naczyniowych (choć bez zmniejsze-

nia ryzyka zgonu). Wyniki te potwierdzają efektywność prewencyjną i bezpieczeństwo uzyskiwania za pomocą leków niskiego stężenia LDL-C (w badaniu FOURIER obniżonego o 59%; średnie osiągnięte wartości – 30 mg/dl). Co godne podkreślenia, korzyści te udokumentowano u pacjentów przyjmujących statyny w tolerowanych dawkach. Obecnie można zatem sugerować kliniczne stosowanie inhibitorów PCSK-9 u chorych obciążonych wysokim ryzykiem w ramach prewencji wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego, u których – mimo stosowania maksymalnie tolerowanych dawek statyn – nie uzyskano spodziewanego celu leczenia lub u których stosowanie statyn nie jest możliwe z powodu nietolerancji i występowania działań niepożądanych. Niestety, dużą przeszkodą w szerszym stosowaniu leków z grupy inhibitorów PCSK-9 jest koszt terapii, wynoszący w Stanach Zjednoczonych około 14 tys. USD/rok. Narzuca to konieczność podejmowania przemyślanych systemowych decyzji określających dostępność nowych leków w zróżnicowanych systemach opieki zdrowotnej.

Konflikt interesów

ZB, JDK: udział w badaniach klinicznych – AMGEN.

Piśmiennictwo

1. Catapano A, Graham I, Backer GDe, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37(39): 2999–3058, doi: [10.1093/eurheartj/ehw272](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272).
2. 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, doi: [10.1056/NEJMoa1410489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489), indexed in Pubmed: [26039521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26039521/).
3. 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, doi: [10.1056/NEJMoa1701488](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701488), indexed in Pubmed: [28304242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28304242/).
4. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al. LAPLACE-TIMI 57 Investigators. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet*. 2012; 380(9858): 2007–2017, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61770-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61770-X), indexed in Pubmed: [23141813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23141813/).
5. Koren MJ, Scott R, Kim JB, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2012; 380(9858): 1995–2006, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61771-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61771-1), indexed in Pubmed: [23141812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23141812/).
6. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, et al. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2013; 128(19): 2113–2120, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004678](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004678), indexed in Pubmed: [24014831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24014831/).
7. Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein

- convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation*. 2012; 126(20): 2408–2417, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.144055](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.144055), indexed in Pubmed: [23129602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23129602/).
8. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA*. 2012; 308(23): 2497–2506, doi: [10.1001/jama.2012.25790](https://doi.org/10.1001/jama.2012.25790), indexed in Pubmed: [23128163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23128163/).
 9. Koren MJ, Roth EM, McKenney JM, et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2012; 367(20): 1891–1900, doi: [10.1056/NEJMoa1201832](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1201832), indexed in Pubmed: [23113833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23113833/).
 10. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372(16): 1489–1499, doi: [10.1056/NEJMoa1501031](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501031), indexed in Pubmed: [25773378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25773378/).
 11. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372(16): 1500–1509, doi: [10.1056/NEJMoa1500858](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500858), indexed in Pubmed: [25773607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25773607/).
 12. 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, doi: [10.1056/NEJMoa1615664](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664), indexed in Pubmed: [28304224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28304224/).
 13. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316(22): 2373–2384, doi: [10.1001/jama.2016.16951](https://doi.org/10.1001/jama.2016.16951), indexed in Pubmed: [27846344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27846344/).
 14. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. EBBINGHAUS Investigators. Design and rationale of the EBBINGHAUS trial: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of evolocumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background lipid-lowering therapy – a cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. *Clin Cardiol*. 2017; 40(2): 59–65, doi: [10.1002/clc.22678](https://doi.org/10.1002/clc.22678), indexed in Pubmed: [28207168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28207168/).