



Monoklonální protilátky v terapii vysokých hladin cholesterolu

Rostislav Večeřa

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc

Proproteinová konvertáza typu subtilisin-kexin 9 (PCSK9) má na starosti především ukončení recyklace receptoru pro LDL částice. To má za následek zvýšení hladiny těchto lipoproteinů, což následně zcela zásadním způsobem přispívá k rozvoji aterosklerotických změn ve stěně cév. Zvyšuje se tak kardiovaskulární morbidita i mortalita. Nová léčiva na bázi monoklonálních protilátek jako alirokumab nebo evolokumab patří mezi inhibitory PCSK9. Jejich podáváním dochází k dramatickému snížení LDL částic až o 50–60 %. Vzhledem k tomu, že Česká republika patří mezi země s vysokou kardiovaskulární úmrtností, je uvedení těchto nových léčiv do klinické praxe jedním z klíčových mezníků v terapii vysokých hladin lipidů a zlepšení tohoto negativního stavu.

Klíčová slova: alirokumab, evolokumab, hypercholesterolemie, PCSK9, cholesterol.

Monoclonal antibodies in treating high cholesterol levels

Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) is mainly responsible for the recycling receptors for LDL particles. This results in an increase in LDL levels, which then drastically contributes to the development of atherosclerotic changes in vessel wall. This increases cardiovascular morbidity and mortality. New drugs based on monoclonal antibodies as alirocumab or evolocumab belongs among PCSK9 inhibitors. Their administration leads to a dramatic reduction in LDL particles up to 50–60 %. Given that the Czech Republic ranks among the countries with high cardiovascular mortality, is introduction of these new drugs in clinical practice one of the key milestones in the treatment of high blood lipid levels and improve this negative situation.

Key words: alirocumab, evolocumab, hypercholesterolemia, PCSK9, cholesterol.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Rostislav Večeřa, Ph.D.
Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2016; 30(4): 11–13
Článek přijat redakcí: 11. 10. 2016
Článek přijat k publikaci: 6. 12. 2016



Úvod

Dyslipidemie jsou spojeny se vzestupem hladin cholesterolu a/nebo triacylglycerolů v krvi pacienta. Jedná se o významné rizikové faktory ischemické choroby srdeční (ICHS), která úzce souvisí s kardiovaskulární morbiditou i mortalitou. Vysoké hladiny lipidů jsou velice těsně spojeny také s metabolickým syndromem, který dnes ve světě dosahuje prakticky pandemického výskytu (1). Kromě jiného je pro tento syndrom typická dyslipidemie spojená s „proaterogenní“ distribucí lipidů mezi jednotlivými plazmatickými lipoproteiny. Právě vzestup LDL (low density lipoproteins) částic, které v organizmu transportují především cholesterol, a jejich oxidativní přeměna, je považován za jeden z nejrizikovějších faktorů, které zapříčiňují vysokou mortalitu tohoto syndromu (2). Zjištění epidemiologických studií MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) a následné Czech post-Monica jsou velice závažná. Obě studie uvádějí, že v naší populaci přetrvává velmi vysoká prevalence základních rizikových faktorů metabolického syndromu (3).

Terapie dyslipidemií

K základním kamenům léčebné strategie dyslipidemií patří hypolipidemická terapie. Ta je reprezentována léčivy ze skupiny především statinových hypolipidemik, inhibitorů absorpce cholesterolu ze střeva, inhibitorů absorpce žlučových kyselin a fibrátů. Právě statiny jsou největší měrou užívány ke snížení cholesterolu (především LDL) v krvi pacienta. Vysoká účinnost těchto léčiv je ovšem doprovázena řadou nežádoucích účinků. Aktuální je tedy snaha o vyhledávání nových látek pozitivně ovlivňujících hladiny cholesterolu. Farmaceutické firmy vkládají nemalé prostředky do vývoje nových hypolipidemicky působících látek. Jejich

snahu vystihuje slogan: „the race for the next big cholesterol fighting drug“. Takovými léčivy jsou inhibitory PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin-kexin typu 9) nedávno registrované a uvedené i do českých lékáren. Jedná se o zcela novou skupinu hypolipidemicky působících léčiv, která jsou schopna blokovat uvedenou konvertázu hrající klíčovou roli v metabolismu LDL částic. Jsou to monoklonální protilátky, které svým působením mohou snížit u pacientů léčených statiny hladinu LDL cholesterolu o dalších 50 až 60 %. Toto dramatické snížení pak může hrát významnou roli ve snížení kardiovaskulárního rizika aterogenních typů dyslipidemií, kde se LDL částice díky své vysoké hladině stávají součástí rozvoje aterosklerotických změn v intimě cév. Doufejme, že to potvrdí právě probíhající klinické studie.

Proprotein konvertáza subtilisin-kexin typu 9

Význam PCSK9 byl objeven poměrně nedávno (v roce 2003) (4). Jedná se o enzym, který je přítomen v řadě tkání (střevo, ledviny, nervový systém) a hlavně pak v krvi a játrech. Patří do rodiny konvertáz, které mají na starosti udržování homeostázy v organizmu (5). Řada z nich hraje roli ve vývoji diabetu (PCSK2), při regulaci hemostázy (PCSK3), v patogenezi malignit (PCSK4) nebo regulaci tlaku krve (PCSK6) (6, 7). PCSK9 hraje klíčovou roli v procesech úzce spojených s hladinami lipidů v organizmu. Nejdůležitější z nich spočívá v recyklaci apoB100. Jedná se o hlavní apolipoprotein obsažený v částicích LDL, ale také VLDL a IDL. Při navázání PCSK9 na apoB100 dochází ke snížení jeho katabolizmu a tím se zvýší jeho nabídka pro syntézu nových VLDL v jaterní tkáni (8). Další role spočívá v ovlivnění koncentrace TAG. PCSK9 totiž potencuje nadprodukci lipoproteinů bohatých na TAG ve střevě a zvyšuje jejich postprandiální hladinu (9). Zdá se, že tato konvertáza



může ovlivnit i absorpci cholesterolu ze střeva cestou ovlivnění exprese NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) proteinu (10). Další působení souvisí právě s katabolizmem LDL částic. Zde PCSK9 určuje, kolikrát bude LDL receptor recirkulovat, tj. kolik LDL se daným receptorem dostane z krevního oběhu do jater. Literatura uvádí, že se tak může stát 100 až 150krát (11). Jakmile dojde k vazbě PCSK9 na LDL receptor, tato recirkulace se zastaví a receptor je degradován v lysozomu uvnitř buňky. PCSK9 tedy určí „životnost“ LDL receptoru. Je vidět, že tato konvertáza ovlivňuje celou řadu dějů, které jsou velice důležité v udržení lipidové homeostázy v organismu. Její významné postavení dokládá i fakt, že jedinci s geneticky podmíněnou poruchou její funkce mají významně nižší hladinu aterogenních LDL částic, která u nich vyvolává hypocholesterolemii (11). Výzkum farmaceutických firem se zaměřil na posledně jmenovanou funkci PCSK9, na možnost prodloužení funkčnosti LDL receptorů inhibicí její aktivity. V zásadě můžeme buďto inhibovat syntézu PCSK9, nebo blokovat aktivitu již vzniklé konvertázy. Hlavní směr výzkumu se zaměřil na druhou možnost, kdy dochází k inhibici PCSK9 humánními nebo humanizovanými monoklonálními protilátkami.

Inhibitory PCSK9

V roce 2015 se podařilo registrovat dvě tato léčiva, která jsou v současné době uváděna i na náš trh. Jedná se o alirokumab (Praluent) firmy Sanofi-Regeneron a evolokumab (Repatha) firmy Amgen. Ve hře zůstává ještě léčivý přípravek bokocizumab firmy Pfizer, jehož registrace se očekává v nejbližší době. Jako první byl registrován alirokumab. Jedná se o humánní monoklonální IgG1 protilátku produkovanou buňkami ovarií čínských křečků (technologie rekombinantní DNA). Je určen k léčbě dospělých pacientů s hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií.

Podává se v kombinaci se statinem nebo výjimečně i v monoterapii. U pacientů, kteří netolerují statiny, se může podávat i s jiným hypolipidemikem, jako je ezetimib nebo fenofibrát. Je známo, že statiny zvyšují produkci PCSK9 a tím do určité míry mohou oslabovat hypolipidemické působení inhibitorů této konvertázy. Z klinických studií je známo, že i přesto je LDL snižující efekt alirokumabu i ostatních inhibitorů PCSK9 zachován (12). Alirokumab se podává jednou za 2 týdny subkutánně v dávce 75 mg. Počáteční dávka může být navýšena až na 150 mg 1x za 2 týdny (snížení LDL > 60 %). Hladina LDL se ustálí asi za 1 měsíc terapie. Ve studii Odyssey Choice II byla sledována i možnost aplikace alirokumabu v dávce 150 mg jednou za 4 týdny (13). Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří lokální reakce v místě vpichu nebo příznaky onemocnění horních cest dýchacích. Nepředpokládá se vliv alirokumabu na farmakokinetiku jiných souběžně podávaných léčiv. Taktéž zatím nejsou popsány vlivy tohoto léčiva na cytochromy P450 (12).

Jako druhý byl registrován evolokumab. Jedná se opět o humánní monoklonální protilátku (v tomto případě IgG2) produkovanou buňkami ovarií čínských křečků. Indikace tohoto léčiva jsou podobné jako u alirokumabu až na to, že evolokumab je možné podávat pacientům s homozygotní familiární hypercholesterolemií a to již od 12 let věku. Klinická studie TESLA, uskutečněná na 50 pacientech právě s homozygotní familiární hypercholesterolemií, ukázala vhodnost terapie evolokumabem u těchto jedinců (14). Vzhledem k vzácnému výskytu tohoto typu onemocnění zde spolupracovalo 17 pracovišť celkem z 10 zemí. Evolokumab je opět možné kombinovat s ostatními hypolipidemicky působícími léčivy (statin nebo ezetimib). Aplikuje se subkutánně v dávce 140 mg 1x za 2 týdny nebo 420 mg 1x za měsíc. Pacientům s homozygot-



ní familiární hypercholesterolemií se podává dávka 420 mg 1× za měsíc. Pokud nebylo během úvodních 12 týdnů dosaženo klinicky významné odpovědi na terapii, je možné dávku navýšit na 420 mg každé 2 týdny. Mezi nežádoucími účinky po podávání evolokumabu byly pozorovány lokální reakce v místě vpichu, příznaky onemocnění horních cest dýchacích nebo artralgie či bolesti zad (15). Sledování jak evolokumabu, tak i alirokumabu v tzv. 4. fázi klinického testování (reálné prostředí klinické praxe) teprve ukáže, zda tomu tak opravdu je a zda uvedené nežádoucí účinky nebudou rozšířeny o další dosud nepozorované. Ještě bych chtěl zmínit cenu těchto nových hypocholesterolemik. Roční terapie pacienta v USA by měla přijít asi na 14 tisíc amerických dolarů. U nás bude cena jistě nižší, ale ještě nebyla stanovena.

Třetím zástupcem inhibitorů PCSK9 je již zmiňovaný bococizumab, který ještě nebyl schválen v registračním řízení. Zatím uveřejněné výsledky jsou velice nadějně a srovnatelné s již registrovanými PCSK9 inhibitory. Dávkování

bococizumabu bude asi 150 mg 1× za 2 týdny nebo 300 mg 1× za měsíc. Jaká bude cenová relace, zatím není známo.

Závěr

V terapii dyslipidemií se řadu let nedělo nic nového. Nejnovější hypolipidemikum s novým mechanismem účinku (inhibitor absorpce cholesterolu ze střeva) – ezetimib byl u nás registrován v roce 2005. Nyní přichází zcela nová skupina léčiv s hypolipidemickým působením. Inhibitory PCSK9 byly uvedeny na trh v rekordně krátkém čase – pouhých 12 let po objevu funkce této konvertázy (4). Podle dostupných informací se jedná o léčiva s mohutným efektem na snížení aterogenních LDL částic při nízkém výskytu nežádoucích účinků. Doufejme, že probíhající klinické studie potvrdí jejich pozitivní působení na snížení kardiovaskulární morbidity i mortality.

Podpořeno grantem GAČR P303/13–10813S.

LITERATURA

1. Albiero M, Avogaro A, Fadini GP. A perspective on sirtuins in the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015; 13(4): 161–164.
2. Rizzo M, Rizvi AA, Rini GB, Berneis K. The therapeutic modulation of atherogenic dyslipidemia and inflammatory markers in the metabolic syndrome: what is the clinical relevance? *Acta Diabetol*. 2009; 46(1): 1–11.
3. Cífková R, Bruthans J, Adámková V, et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. *Studie Czech post-Monica*. *Cor Vasa* 2011; 53: 220–229.
4. Bláha V. Léčba hypercholesterolemie inhibitory PCSK9. *Interní Med*. 2014; 16(5): 179–183.
5. Bultas J. Význam proproteinových konvertáz subtilisin/kexinového typu (PCSK) nejen v regulaci metabolismu lipidů. *Remedia* 2016; 2: 117–122.
6. Turpeinen H, Ortutay Z, Pesu M. Genetics of the first seven proprotein convertase enzymes in health and disease. *Curr Genomics* 2013; 14: 453–467.
7. Chen S, Cao P, Dong N, et al. PCSK6-mediated corin activation is essential for normal blood pressure. *Nat Med* 2015; 21: 1048–1053.
8. Sun H, Samarghandi A, Zhang N, et al. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 interact with apolipoprotein B and prevents its intracellular degradation, irrespective of the low-density lipoprotein receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 1585–1595.
9. Le May C, Kourimate S, Langhi C, Chétiveaux M, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 null mice are protected from postprandial triglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29: 684–690.
10. Levy E, Ben Djoudi Ouadda A, Spahis S, Sane AT, et al. PCSK9 plays a significant role in cholesterol homeostasis and lipid transport in intestinal epithelial cells. *Atherosclerosis*. 2013; 227: 297–306.
11. Vráblík M. Evolocumab: snížení hodnot LDL cholesterolu i kardiovaskulárního rizika. *Remedia* 2015; 6: 403–406.



12. SPC přípravku Praluent 150 mg: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf

13. Stroes E, Guyton JR, Lepor N, Civeira F, et al. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ODYSSEY%20CHOICE%20II%20Investigators%5BCorporate%20Author%5DEfficacy and Safety of Alirocumab 150 mg Every 4 Weeks in Patients With Hypercholesterolemia Not on Statin Therapy: The ODYSSEY CHOICE II Study](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ODYSSEY%20CHOICE%20II%20Investigators%5BCorporate%20Author%5DEfficacy+and+Safety+of+Alirocumab+150+mg+Every+4+Weeks+in+Patients+With+Hypercholesterolemia+Not+on+Statin+Therapy%3A+The+ODYSSEY+CHOICE+II+Study). J Am Heart Assoc. 2016; 13: 5(9), pii:

e003421. doi: 10.1161/JAHA. 116.003421.

14. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015; 24: 385(9965): 341–350.

15. SPC přípravku Repatha 140 mg: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf