

vodního názvu – subtilisin/kexin like – označuje strukturální podobnost s enzymy bakteriální stěny (subtilisiny) či s enzymy stěny kvasinek (kexiny). Číslovka 9 znamená, že se jedná o poslední z devíti izoenzymů. Rodina proproteinových konvertáz hraje významnější úlohu, než je jen řízení metabolismu aterogenních lipoproteinů, uplatňují se např. v metabolismu glycidů, v ukládání triglyceridů do tukové tkáně, v kontrole krevního tlaku, ve vývoji a funkci CNS, v onkogenezi či v imunitních procesech (1).

Alirokumab je humánní monoklonální protilátka selektivně vázající a inaktivující izoenzym PCSK9. Hypolipidemický účinek je cílen na snížení koncentrace LDL cholesterolu. Mechanismus účinku spočívá ve stimulaci vychytávání lipoproteinu o nízké hustotě v cílových tkáních, tj. zejména v játrech a ve steroidogenních orgánech. Transport cholesterolu do buněk, tedy internalizaci LDL, zajišťuje vazba apolipoproteinu B100 na membránový receptor vázající LDL (LDL-R). Hustota osazení membrán receptorem (membránová exprese) reguluje rychlost clearance tohoto lipoproteinu. Po internalizaci LDL dojde v buněčném endosomu k odlučení vlastní lipidové části od LDL R a od apoB100. Cholesterol a ostatní lipidy jsou využity v buňce, naopak obě proteinové části jsou zachovány pro opětovné použití, LDL-R např. recirkuluje 100x až 200x. Vlastní recyklace obou proteinových částí je pod kontrolou specifického proteinu – PCSK9. Volný izoenzym PCSK9 se váže na LDL-R a zabrání jeho recyklaci, tj. komplex PCSK9/LDL-R podléhá lyzozomální degradaci. Snížená nabídka LDL-R na buněčných membránách tak zpomalí vychytávání LDL ve tkáních, koncentrace aterogenního lipoproteinu LDL roste. Naopak blokáda PCSK9 (navázáním na protilátku – alirokumab) významně zvýší recirkulaci LDL-R, hustota receptoru na membráně stoupá a je stimulováno vychytávání LDL ve tkáních. Spolu s poklesem koncentrace lipoproteinu LDL logicky klesá i plazmatická koncentrace cholesterolu v těchto částicích. Tak se snižuje aterogenní potenciál. Tento účinek se zřejmě rozhodující měrou podílí na hypolipidemickém a antiaterogenním působení alirokumabu. Není však účinkem jediným (1, 6).

Nejasným zůstává mechanismus, jakým je snižována koncentrace aterogenního a trombogenního lipoproteinu a, internalizace pomocí LDL-R je ve srovnání s LDL menší a nevysvětluje významný pokles jeho koncentrace po inhibici PCSK9. Pro plné pochopení účinku PCSK9 v metabolismu LDL je nutno osvětlit jeho „autoregulační“ funkci. Izoenzym PCSK9 se váže jak na LDL-R, tak na apolipoprotein B100. V plazmě je izoenzym PCSK9 z velké části vázán na cirkulující LDL, konkrétně na apoB100. Vazba PCSK9 na LDL zabrání jeho vazbě na LDL-R. Při vyšší koncentraci LDL je vázáno více izoenzymu PCSK9 a nabídka jeho volné frakce pro vazbu na LDL-R se snižuje. Receptor LDL tak déle recirkuluje, jeho koncentrace na membránách stoupá a zvyšuje se internalizace LDL. Snížení nabídky LDL v plazmě zvýší podíl volného PCSK9, a umožní tak vazbu tohoto izoenzymu na LDL-R, který je zvýšeně degradován. Změna poměru volného a vázaného izoenzymu PCSK9 jemně reguluje recirkulaci LDL-R a tím i plazmatickou koncentraci LDL. Inhibice PCSK9 na bázi specifické monoklonální protilátky tak umožňuje zvýšit přesun LDL do tkáně a snížit jeho plazmatickou koncentraci. Tato strategie patří z hlediska poklesu hodnot LDL k neúčinnějším. Na rozdíl od ostatních léčebných postupů cílených na snížení koncentrace LDL cholesterolu

(tj. dieta, inhibice absorpce cholesterolu v enterocyty, blokáda syntézy cholesterolu), které vedou ke snížení nabídky cholesterolu a k určité depleci cholesterolu v tkáních, nedochází ke snížení saturace tkání cholesterolem. Oba postupy – snížení nabídky cholesterolu (tj. dieta, ezetimib, statiny) a zvýšení vychytávání cholesterolu v tkáních (inhibitory PCSK9) – tak lze s výhodou kombinovat (1).

## Farmakodynamické vlastnosti

Dominantním účinkem alirokumabu stejně jako ostatních inhibitorů PCSK9 je snížení koncentrace cholesterolu v LDL. V rozmezí schválených a užívaných dávek (75–150 mg jedenkrát za 2 týdny) byl doložen pokles koncentrace LDL cholesterolu asi o 50 % při nižším dávkování a asi o 60 % při dávkování vyšším (1). Pokles hladiny LDL cholesterolu je ale závislý na reziduální aktivitě LDL-R, tedy u pacientů s homozygotní FH může být efekt nulový. Koncentrace celkového cholesterolu klesla při léčbě alirokumabem asi o 40–45 %. Snížení koncentrace LDL cholesterolu je dáno nižší koncentrací LDL, nikoliv tím, že by klesla velikost částic tohoto lipoproteinu či se snížil obsah cholesterolu v nich. Vzhledem k tomu, že každá částice LDL má jen jednu molekulu apoB, koncentrace apoB nás informuje o aktuální koncentraci tohoto lipoproteinu. Paralelní pokles koncentrace LDL cholesterolu (o 47 %) i apoB (o 40 %) dokládá, že skutečně dochází ke snížení počtu LDL částic v plazmě, a nikoliv jen ke snížení obsahu cholesterolu v nich (1, 6). Přínosem je též snížení hodnot vysoce aterogenního a trombogenního lipoproteinu a, jeho koncentrace se snížila při léčbě o 20–30 %. Ostatní hypolipidemika tento lipoprotein významně neovlivňují, pokles při léčbě alirokumabem byl významný (1). Jediné hypolipidemikum, které bylo schopno snižovat hladinu Lp(a), byla kyselina nikotinová (v kombinaci s laropipranterem lék Tredaptive), který byl ale stažen z trhu pro neuspokojivé výsledky následných klinických studií. V neposlední řadě byl doložen též mírný účinek na vzestup hodnot HDL cholesterolu, ten se pohyboval v rozmezí 5–10 % (1).

## Indikace, kontraindikace a klinické zkušenosti

Na základě předložených dat byl alirokumab schválen k užití v léčbě dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (s heterozygotní familiární hypercholesterolemií a s nefamiliární hypercholesterolemií) nebo se smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením:

- v kombinaci se statinem nebo se statinem a s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL cholesterolu maximální tolerovanou dávkou statinů
- samostatně či v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno (5).

Obecně vzato, je lék vhodný prakticky pro každého pacienta s hypercholesterolemií, pokud má pacient zachována alespoň reziduální aktivitu LDL-R.

Z klinických zkušeností ale vyplývá, že někteří pacienti nereagují na léčbu iPCSK9 očekávaným poklesem LDL, někteří dokonce nereagují na léčbu vůbec. Jedním z mechanismů může být tvorba protilátek proti účinné molekule nebo mutace v genu pro PCSK9. U pacientů