

Praktyczne aspekty i dodatkowe możliwości leczenia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi – programy lekowe z zastosowaniem inhibitorów PCSK9

Practical aspects and additional treatment options patients with lipid disorders – drug programs using PCSK9 inhibitors

dr hab. n. med. Renata Głowczyńska, prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne

WSTĘP

Zaburzenia lipidowe niejednokrotnie stanowią istotny problem terapeutyczny. Obecnie rozszerzyło się nasze armamentarium skutecznych leków hipolipemizujących. Pacjenci obciążeni wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych wymagają bardziej agresywnego i skutecznego leczenia, jakim jest terapia skojarzona trójlekowa, uwzględniająca statyny, ezetymib oraz inhibitor konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin 9*). Te ostatnie leki są również dostępne w programie lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

INHIBITORY PCSK9

Inhibitory PCSK9 to przeciwciała monoklonalne przeciwko PCSK9. Konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9 warunkuje dostępność receptorów dla lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) na komórce hepatocyty, w którym zachodzi proces metabolizmu cholesterolu. Zwiększenie stężenia lub funkcji białka PCSK9 w osoczu zmniejsza ekspresję receptora lipoprotein o niskiej gęstości (LDLR, *low-density lipoprotein receptor*), ponieważ po związaniu z recep-

torami dla LDL białko PCSK9 sprzyja lizosomalnemu katabolizmowi tych receptorów, a tym samym stanowi przyczynę zwiększenia stężenia cholesterolu LDL. Innymi słowy, zablokowanie PCSK9 powoduje zmniejszenie degradacji receptorów dla LDL, a tym samym zwiększenie utylizacji cholesterolu frakcji LDL.

POTENCJAŁ HIPOLIPEMIZUJĄCY INHIBITORÓW PCSK9

Inhibitory PCSK9 wykazują wysoki potencjał redukcji stężenia cholesterolu LDL – nawet o 60% w monoterapii lub jako dodatek do maksimum tolerowanej dawki statyn i/lub innych leków hipolipemizujących (ezetymibu). W połączeniu z silną statyną w maksymalnej tolerowanej dawce statyny alirokumab i ewolokumab zmniejszyły LDL-C o 46–73% więcej w porównaniu z placebo i o 30% więcej niż ezetymib (tab. 1) [1, 2]. U pacjentów nietolerujących statyn inhibitory PCSK9 w skojarzeniu z ezetymibem również istotnie obniżają stężenie LDL [3].

Zarówno alirokumab, jak i ewolokumab skutecznie obniżają LDL-C u pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem chorób serowo-naczyniowych (CVD, *cardio-*

Tabela 1. Efekty redukcji stężenia LDL zależnie od leczenia hipolipemizującego.

| Leczenie hipolipemizujące | Średnia redukcja stężenia LDL |
|---|-------------------------------|
| Statyna o umiarkowanej intensywności | -30% |
| Statyna o wysokiej intensywności | -50% |
| Terapia skojarzona: statyna o wysokiej intensywności + ezetymib | -65% |
| Inhibitor PCSK9 | -60% |
| Terapia skojarzona: inhibitor PCSK9 + statyna o wysokiej intensywności | -75% |
| Terapia skojarzona: inhibitor PCSK9 + statyna o wysokiej intensywności + ezetymib | -85% |

LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteina o niskiej gęstości; **PCSK9** (*proprotein convertase subtilisin/kexin 9*) – inhibitor konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny 9.

vascular diseases), w tym u chorych z dystrofią miotoniczną (DM, *myotonic dystrophy*) z dużą redukcją przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych, co udowodniono w dużych badaniach klinicznych [1, 2].

WYTYCZNE

W najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, European Society of Cardiology) dotyczących prewencji sercowo-naczyniowej podkreślono, że u chorych w prewencji wtórnej, którzy nie osiągają swoich celów przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, zaleca się terapię skojarzoną z zastosowaniem inhibitora PCSK9 (klasa I zaleceń). Znaczenie inhibitorów PCSK9 według najnowszych wytycznych ESC przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Efekty redukcji stężenia LDL zależnie od leczenia hipolipemizującego.

| Zalecenia ESC 2021 dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego [4] | Klasa zaleceń/ poziom dowodu |
|---|---------------------------------|
| W przypadku pacjentów w prewencji wtórnej, którzy nie osiągają swoich celów przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, zaleca się terapię skojarzoną z zastosowaniem inhibitora PCSK9 . | I/A |
| W przypadku pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią bardzo wysokiego ryzyka (tj. z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub z innym głównym czynnikiem ryzyka), którzy nie osiągają swoich celów podczas leczenia maksymalnie tolerowaną dawką statyny i ezetymibu, terapia skojarzona z zastosowaniem inhibitora PCSK9 jest zalecana. | I/C |
| W przypadku pacjentów z prewencji pierwotnej bardzo wysokiego ryzyka, ale bez rodzinnej hipercholesterolemii, jeśli cel LDL-C nie został osiągnięty przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, można rozważyć terapię skojarzoną z zastosowaniem inhibitora PCSK9 . | IIb/C |
| Jeśli schemat leczenia oparty na statynach nie jest tolerowany, wówczas można rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 do terapii ezetymibem. | IIb/C |
| Zalecenia ESC 2019 dotyczące przewlekłych zespołów wieńcowych [5] | Klasa zaleceń/ poziom dowodu |
| Wskazana jest kontrola lipidogramu po 4–6 tygodniach po OZW w celu weryfikacji osiągnięcia celu terapeutycznego, tj. $\geq 50\%$ redukcji wyjściowego stężenia LDL i obniżenia < 55 mg/dl. Jednoczesna ocena bezpieczeństwa leczenia hipolipemizującego. | IIa/C |
| Jeśli po 4–6 tygodniach nie został osiągnięty cel terapeutyczny mimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny, jest wskazane dołączenie do leczenia ezetymibu. | I/B |
| Jeśli nadal po 4–6 tygodniach nie został osiągnięty cel terapeutyczny pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, jest wskazane dołączenie do leczenia inhibitora PCSK9 . | I/B |
| U pacjentów, u których wystąpił OZW i u których nie osiągnięto wcześniej celu terapeutycznego LDL mimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, należy rozważyć wczesne dołączenie do terapii inhibitora PCSK9 (w trakcie hospitalizacji z powodu OZW, jeśli to możliwe). | IIa/C |

| Zalecenia ESC 2019 dotyczące dyslipidemii [6] | Klasa zaleceń/ poziom dowodu |
|---|---------------------------------|
| W prewencji wtórnej u osób z grupy bardzo dużego ryzyka, u których za pomocą statyny stosowanej w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem nie osiągnięto wartości docelowych, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 . | I/A |
| U pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią z grupy bardzo dużego ryzyka (tzn. z chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycy lub z innym głównym czynnikiem ryzyka), u których za pomocą statyny stosowanej w najwyższej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem nie osiągnięto wartości docelowych, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 . | I/C |
| U chorych, u których wystąpił ostry zespół wieńcowy i nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C pomimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 niezwłocznie po zdarzeniu (podczas hospitalizacji z powodu OZW, jeśli to możliwe). | IIa/C |
| Zaleca się stosowanie inhibitora PCSK9 u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią należących do grupy bardzo dużego ryzyka, jeżeli nie osiągnięto wartości docelowych przy stosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem. | I/C |
| Jeżeli po 4–6 tygodniach leczenia statyną stosowaną w największej tolerowanej dawce w połączeniu z ezetymibem nie osiągnięto celów terapii w zakresie LDL-C u chorych po ostrym zespole wieńcowym, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 . | I/B |
| W prewencji pierwotnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka, ale bez rodzinnej hipercholesterolemii, u których nie osiągnięto celów leczenia w zakresie LDL-C mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, można rozważyć dołączenie inhibitora PCSK9 . | IIb/C |
| Jeśli schemat terapii oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po próbie ponownego włączenia), można również rozważyć dodanie do ezetymibu inhibitora PCSK9 . | IIb/C |

LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteina o niskiej gęstości; **OZW** – ostre zespoły wieńcowe; **PCSK9** (*proprotein convertase subtilisin/kexin 9*) – inhibitor konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny 9.

PROGRAMY LEKOWE NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA

Obecnie w Polsce są realizowane dwa programy NFZ z użyciem inhibitorów PCSK9. Od marca 2019 r. funkcjonuje program dla pacjentów z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią, a od jesieni 2020 r. również dla pacjentów obciążonych bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po przebytych zawałach serca. Dostępne zarówno na rynku komercyjnym, jak i w programach są dwa preparaty inhibitorów PCSK9: ewolumab i alirokumab. W programach lekowych NFZ oba leki są refundowane w 100%, a więc są całkowicie bezpłatne dla pacjentów włączonych do programów lekowych. Listę ośrodków realizujących program NFZ leczenia zaburzeń lipidowych z inhibitorami PCSK9 przedstawiono w tabeli 3.

RODZINNA HIPERCHOLESTEROLEMIA

Rodzinną hipercholesterolemią (FH, *familial hypercholesterolemia*) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie spowodowaną najczęściej mutacjami genów kodujących receptory dla cholesterolu LDL (rzadziej mutacjami genu białka apolipoproteiny B i genu białka PCSK9).

Szacuje się, że w Polsce rodzinna hipercholesterolemia występuje u 1/250 osób, przy czym na ogół jest ona niezdiagnozowana i nieleczona. Niestety niezdiagnozowana i nieleczona heterozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej stukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego u pacjentów w wieku 20–40 lat.

Hipercholesterolemię rodzinną należy podejrzewać, gdy stężenie cholesterolu całkowitego w osoczu wynosi powyżej 310 mg/dl, a cholesterolu LDL powyżej 200 mg/dl.

Tabela 3. Ośrodki prowadzące program leczenia inhibitorami PCSK9 w Polsce.

OŚRODKI LECZENIA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH W PROGRAMACH NFZ

1. Klinika Kardiologii WUM, Centralny Szpital Kliniczny, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, ul. Stefana Banacha 1A, 02-097 Warszawa
2. Instytut Żywności i Żywienia im. prof. dr. med. Aleksandra Szczygła, ul. Powsińska 61/63, 02-903 Warszawa
3. Poradnia Kardiologiczna, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, ul. Mariana Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk
4. Kliniczne Centrum Kardiologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk
5. Poradnia Kardiologiczna, Klinika Kardiologii, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź
6. Poradnia Kardiologiczna, Oddział Kardiologiczny, Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Oddział Chorób Wewnętrznych, Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Władysława Biegańskiego, ul. gen. Karola Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź
7. Narodowy Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa
8. Oddział Kliniczny Kardiologiczny, Poradnia Kardiologiczna, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
9. Poradnia Kardiologiczna, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy, ul. Jarosława Iwaszkiewicza 5, 59-220 Legnica
10. Klinika Kardiologii, Poradnia Kardiologiczna, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy, ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz
11. Poradnia Kardiologiczna Konsultacyjna, Oddział Kliniczny Nefrologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu, ul. św. Józefa 53-59, 87-100 Toruń
12. Poradnia Kardiologiczna, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin
13. Poradnia Kardiologiczna, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin
14. Kliniczny Oddział Kardiologii, Poradnia Kardiologiczna, Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze Sp. z o.o., ul. Zyty 26, 65-046 Zielona Góra
15. Poradnia Kardiologiczna dla Dorosłych z Wrodzonymi Wadami Serca, Klinika Kardiologii i Wad Wrodzonych Dorosłych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź
16. Oddział Kliniczny Chorób Serca i Naczyń z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego, Poradnia Kardiologiczna, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, ul. Prądnicza 80, 31-202 Kraków
17. Poradnia Metaboliczna, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków
18. Oddział Kardiologii, Poradnia Kardiologiczna, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu, al. Wincentego Witosa 26, 45-401 Opole
19. Poradnia Chorób Metabolicznych, Klinika Kardiologii z Pododdziałem Ostrych Zespołów Wieńcowych, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii z Pracownią Medycyny Nuklearnej, Poradnia Kardiologiczna, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie, ul. Lwowska 60, 35-301 Rzeszów
20. Oddział Kardiologiczny, Poradnia Kardiologiczna, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Przeworsku, ul. Szpitalna 16, 37-200 Przeworsk
21. Poradnia Kardiologiczna, Śląskie Centrum Rehabilitacji i Prewencji, ul. Zdrojowa 6, 43-450 Ustroń
22. Poradnia Kardiologiczna Dorosłych, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu, ul. Marii Curie-Skłodowskiej 9, 44-800 Zabrze
23. Oddział Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Poradnia Leczenia Schorzeń Metabolicznych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. Kornela Gibińskiego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice
24. Poradnia Kardiologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. NMP w Częstochowie, ul. Bialska 104/118, 42-200 Częstochowa
25. Poradnia Kardiologiczna, Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice-Ochojec
26. Poradnia Kardiologiczna, Kliniczny Oddział Kardiologiczny, I Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach, ul. Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce
27. Oddział Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych, Poradnia Zaburzeń Metabolicznych, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań
28. Poradnia Kardiologiczna, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia z Zakładem Opiekuńczo-Lecznym, ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań
29. Poradnia Kardiologiczna, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 2 PUM w Szczecinie, al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin

Oprócz parametrów biochemicznych ważny jest wywiad kliniczny dotyczący obecności przedwczesnej choroby wieńcowej u pacjentów przed 50.–55. r.ż. oraz dodatni wywiad rodzinny w zakresie hipercholesterolemii albo przedwczesnej choroby wieńcowej. W badaniu przedmiotowym charakterystyczne, ale rzadko są obecne rąbek rogówkowy i kępki żółte ścięgien (np. ścięgien Achillesa). Natomiast typowe żółtaki powiek występują często i nie tylko w rodzinnej hipercholesterolemii, a tym samym nie stanowią kryterium rozpoznania. Aby pacjent z hipercholesterolemią rodzinną został włączony do programu, musi spełnić kryteria włączenia (ryc. 1).

- pewne > 8 pkt
- prawdopodobne 6–8 pkt
- możliwe 3–5 pkt
- niepotwierdzone < 3 pkt.

LECZENIE PACJENTÓW OBCIĄŻONYCH BARDZO WYSOKIM RYZYKIEM CHORÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

O korzyściach zastosowania inhibitorów PCSK9 w grupie chorych świadczą przede wszystkim dwa badania: FOURIER z ewolokumabem i ODYSSEY Outcomes

Rycina 1. Kryteria włączenia do programu Narodowego Funduszu Zdrowia B.101 – Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (kod ICD-10 E78.01).

| | |
|---|--|
| WIEK | > 18 lat |
| ROZPOZNANIE | Pewna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii (kod ICD-10: E78.01), tj. > 8 pkt w skali Dutch Lipid Clinic Network |
| AFEREZA | Spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia LDL aferezą, a w przypadku pacjentów już leczonych spełnianie tych kryteriów w chwili rozpoczęcia terapii LDL aferezą |
| LDL | LDL-C > 100 mg/dl mimo stosowania diety i intensywnego leczenia |
| INTENSYWNE LECZENIE HIPOLIPEMIZUJĄCE | Intensywna terapia statynami w maksymalnych dawkach , tj.: atorwastatyną 80 mg lub rosuwastatyną 40 mg, a następnie atorwastatyną 40–80 mg lub rosuwastatyną 20–40 mg w skojarzeniu z ezety-mibem 10 mg; stosowana łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenie skojarzone przez min. miesiąc. Intensywna terapia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach , a następnie w skojarzeniu z ezety-mibem 10 mg; stosowana łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenie skojarzone przez min. miesiąc |

LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteina o niskiej gęstości.

Wyjaśnienia wymagają kryteria rozpoznania rodzinnej hipercholesterolemii. Według wymogów NFZ chory powinien spełnić kryteria dla pewnej diagnozy rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tzn. uzyskać ponad 8 pkt w skali *Dutch Lipid Clinic Network* (ryc. 2). Warto pamiętać, że w tej skali jest pięć modułów i należy wybrać tylko jeden (największy) wynik punktowy w każdym module. W module badań laboratoryjnych należy zwrócić uwagę na odpowiednie przeliczanie wyjściowego cholesterolu LDL (ryc. 3). W zależności od liczby punktów oszacowanych na podstawie kryteriów *Dutch Lipid Clinic Network* rozpoznanie rodzinnej hipercholesterolemii może być:

z alirokumabem [7–9]. Oba badania obejmowały jednak pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (ChD, *coronary heart disease*), z chorobą tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*) oraz z udarem mózgu lub niedawnym ostrym zespołem wieńcowym. W badaniu FOURIER, w którym uczestniczyły 27 564 osoby z chorobą sercowo-naczyniową o etiologii miażdżycowej i ze stężeniem LDL ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l) leczone statynami w skojarzeniu z ewolokumabem lub placebo, obserwowano redukcję wyjściowej mediany stężenia LDL z 92 mg/dl do średnio 30 mg/dl po 48 tygodniach terapii. Ponadto po ponad 2-letnim okresie obserwacji stwierdzono, że leczenie ewolokumabem znacznie zmniejszało ryzyko wystą-

Rycina 2. Skala *Dutch Lipid Clinic Network* (na podstawie Światowej Organizacji Zdrowia).

| Wywiad kliniczny | Maks. 2 pkt* |
|--|--------------|
| Przedwczesna choroba niedokrwienności serca (mężczyźni < 55. r.ż., kobiety < 60. r.ż.) | 2 pkt |
| Przedwczesna choroba naczyń mózgowych lub obwodowych | 1 pkt |
| Wywiad rodzinny | Maks. 2 pkt |
| Krewni I stopnia z przedwczesną chorobą wieńcową lub naczyniową | 1 pkt |
| Krewni I stopnia ze stężeniem cholesterolu LDL > 190 mg/dl | 1 pkt |
| Krewni I stopnia z żółtakami ścięgien i/lub rąbkami rogówkowym | 2 pkt |
| Dzieci i młodzież < 18. r.ż. ze stężeniem cholesterolu LDL > 155 mg/dl | 2 pkt |
| Badanie przedmiotowe | Maks. 6 pkt |
| Żółtaki ścięgien | 6 pkt |
| Rąbek rogówkowy | 4 pkt |
| Badania laboratoryjne | Maks. 8 pkt |
| Cholesterol LDL > 8,5 mmol/l (330 mg/dl) | 8 pkt |
| Cholesterol LDL 6,5–8,4 mmol/l (250–329 mg/dl) | 5 pkt |
| Cholesterol LDL 5,0–6,4 mmol/l (190–249 mg/dl) | 3 pkt |
| Cholesterol LDL 4,0–4,9 mmol/l (155–189 mg/dl) | 1 pkt |
| Badanie genetyczne | Maks. 8 pkt |
| Mutacja genu receptora LDL | 8 pkt |

* Należy wybrać tylko jeden (największy) wynik punktowy w każdej grupie kryteriów.

LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteina o niskiej gęstości.

pienia pierwszorzędowego punktu końcowego (złożonego ze zgonu sercowo-naczyniowego, z zawału serca, udaru mózgu, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub rewaskularyzacji wieńcowej) o 15% (hazard względny [HR, *hazard ratio*] 0,85; 95% CI 0,79–0,92) [10]. W odniesieniu do czasu rozpoczęcia terapii inhibitorem PCSK9 wydaje się, że największe korzyści przynosi rozpoczynanie terapii niezwłocznie po ostrym zespole wieńcowym [1]. Skuteczność rozpoczęcia leczenia inhibitorami PCSK9 podczas ostrej fazy ACS potwierdza badanie *EVOLocumab for early reduction of LDL-Cholesterol levels in Patients with Acute Coronary Syndromes* (EVOPACS), w którym ewolokumab dodany do terapii statynami o wysokiej intensywności był dobrze tolerowany i skutkował znacznym zmniejszeniem stężenia LDL-C, co powodowało, że > 95% chorych mieściło się w obecnie zalecanych poziomach docelowych [8].

W kontekście uzyskanych wyników badań klinicznych NFZ zainicjował program leczenia z wykorzystaniem inhibitorów PCSK9 u pacjentów obciążonych bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego po zawale serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Dokładne kryteria włączenia do programu przedstawiono na rycinie 4 [10]. Minimalny okres terapii statyną wynosi 3 miesiące, a leczenia skojarzonego z ezetymibem miesiąc. W przypadku chorych z podejrzeniem rhabdomyolizy związanej z podawaniem statyn okres leczenia jest ustalany przez lekarza prowadzącego zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Rycina 3. Wzór na wyliczenie stężenia LDL wyjściowego przed leczeniem na podstawie stężenia LDL w trakcie leczenia hipolipemizującego.

$$\text{Stężenie LDL w trakcie leczenia} \times \text{Przelicznik dla statyny (w określonej dawce)} \text{ lub } \text{Przelicznik dla statyny (w określonej dawce) i w skojarzeniu z ezetymibem} = \text{Stężenie LDL wyjściowe}$$

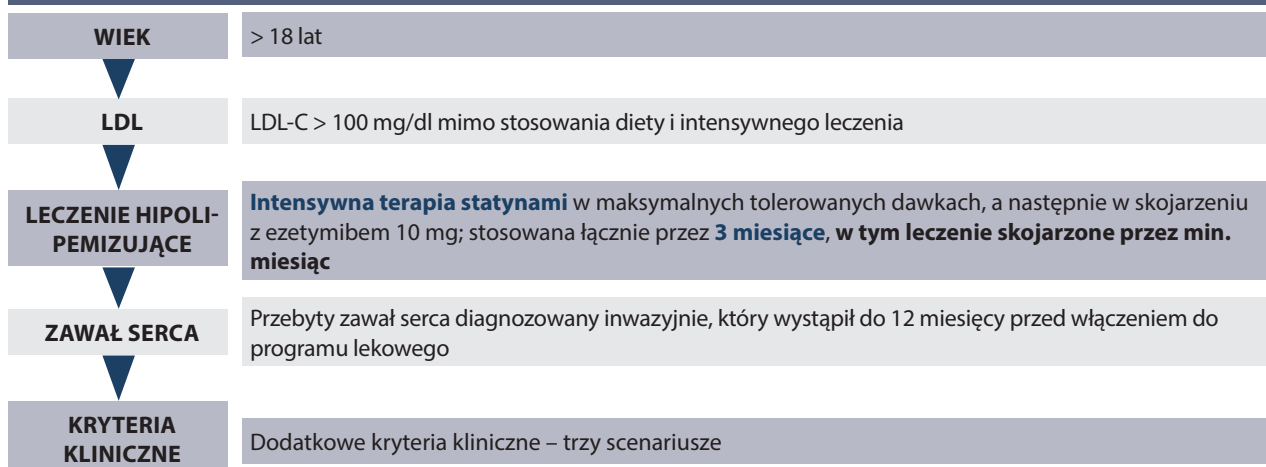
Przykłady:

A.

LDL w trakcie leczenia: 120 mg/dl
 Terapia atorwastatyną w dawce 40 mg (przelicznik 1,937984)
 LDL wyjściowe = 240 mg/dl

B.

LDL w trakcie leczenia: 120 mg/dl
 Terapia atorwastatyną w dawce 40 mg w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg (przelicznik 2,173913)
 LDL wyjściowe 343 mg/dl

Rycina 4. Kryteria włączenia do programu Narodowego Funduszu Zdrowia B.101 – Leczenie pacjentów obciążonych bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego (kod ICD 10 I21, I22, I25).

LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteina o niskiej gęstości.

Warto zwrócić uwagę na dodatkowe kryteria kliniczne, które układają się w trzy scenariusze kliniczne obejmujące uprzedni wywiad pacjenta (ryc. 5).

Oczywiście nie można włączyć do żadnego z programów pacjenta z **kryteriami wyłączenia**:

- hiperlipidemia wtórna
- homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (szacowane przesączanie kłębuszkowe [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] < 30 ml/min/1,73 m²)
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha)
- ciąża
- karmienie piersią
- nadwrażliwość na ewolokumab lub alirokumab albo którąkolwiek z substancji pomocniczych.

W kontekście tych kryteriów wyłączenia, a szczególnie niewydolności nerek, warto dodać, że subanaliza badania FOURIER wykazała, iż korzyści z zastosowania w terapii skojarzonej z inhibitorami PCSK9 mogą obejmować osoby z wcześniejszymi stadiami przewlekłej choroby nerek i obciążone wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (60–90 oraz 30–60 ml/min/1,73 m²) [8]. Jednocześnie

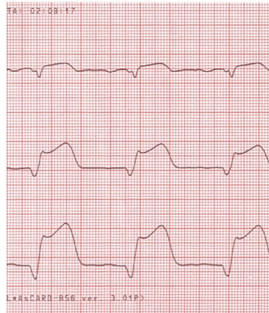
doświadczenie autorów wskazuje na możliwość zastosowania ewolokumabu u pacjenta z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i z niewydolnością wątroby w klasie B według skali Childa-Pugha, kwalifikowanego do przeszczepienia wątroby [11].

W przypadku zakwalifikowania pacjenta do programu leczenia zaburzeń lipidowych NFZ B.101 (zarówno terapii hipercholesterolemii rodzinnej, jak i leczenia pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego) początkowo chorzy otrzymują iniekcje podskórne inhibitora PCSK9 w ośrodku w celu oceny bezpieczeństwa i tolerancji terapii. Następnie pacjenci są szkoleni do wykonywania samodzielnych podań podskórnych w warunkach domowych. Inhibitory PCSK9 powinny być podawane podskórnie w odstępach 2-tygodniowych. Na każdej wizycie w ośrodku jest oceniane bezpieczeństwo leczenia. Po 3 miesiącach jest oceniana efektywność terapii (ryc. 6).

O braku efektów po 3 miesiącach leczenia świadczy niewielka redukcja stężenia LDL-C (o mniej niż 30% w stosunku do wartości wyjściowej określonej). Doświadczenie autorów w dotychczasowej realizacji programu wskazuje na wysoką skuteczność i dobrą tolerancję terapii.

Rycina 5. Dodatkowe kryteria kliniczne wymagane w programie Narodowego Funduszu Zdrowia.

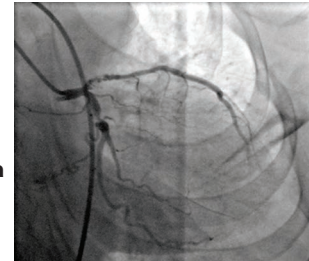
SCENARIUSZ 1



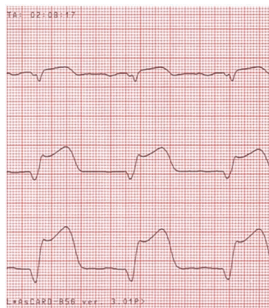
Przebyty **zawał serca** diagnozowany inwazyjnie, który wystąpił do 12 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego



Dodatkowo w wywiadzie przebyty **zawał serca i wielonaczyniowa choroba wieńcowa** (zdefiniowana jako co najmniej 50-procentowe zwężenie światła naczynia w co najmniej dwóch naczyniach)



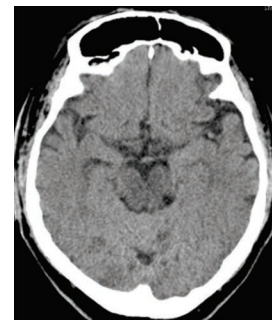
SCENARIUSZ 2



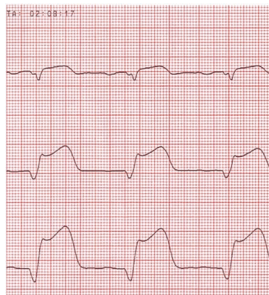
Przebyty **zawał serca** diagnozowany inwazyjnie, który wystąpił do 12 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego



Dodatkowo **choroba tętnic mózgowych**, tzn. przebyty udar mózgu niedokrwinienny lub TIA



SCENARIUSZ 3



Przebyty **zawał serca** diagnozowany inwazyjnie, który wystąpił do 12 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego



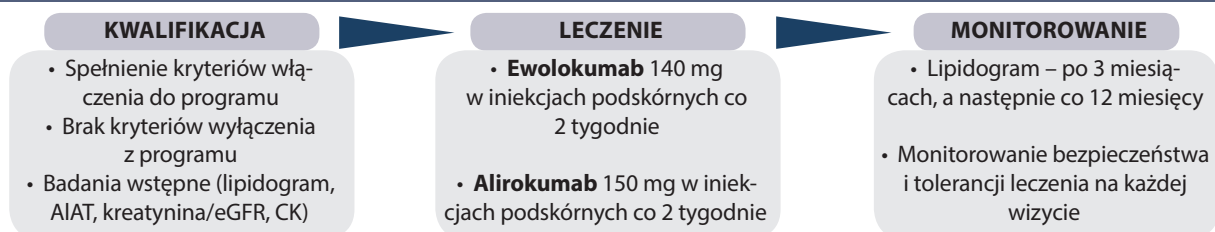
Dodatkowo **PAD**, tzn. chromanie przestankowe z **ABI < 0,85**

lub przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych

байдź amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej

ABI (ankle-brachial index) – wskaźnik kostka–ramię; **PAD** (peripheral artery disease) – choroba tętnic obwodowych; **TIA** (transient ischemic attack) – przemijający atak niedokrwinienny.

Rycina 6. Proces leczenia inhibitorami PCSK9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi.



ALAT (alanine transaminase) – aminotransferaza alaninowa; **CK** (creatinine kinase) – kinaza kreatynowa; **eGFR** (estimated glomerular filtration rate) – szacowane przesączanie kłębuszkowe.

PODSUMOWANIE

Konieczne są aktywna weryfikacja rozpoznań rodzinnej hipercholesterolemii i jej odpowiednia terapia hipolipemizująca. Ponadto kluczowe znaczenie mają monitoring i ocena skuteczności leczenia hipolipemizującego chorych po zawale serca, którzy są bez wątpienia w grupie bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego i wymagają intensywnej terapii hipolipemizującej.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami UE oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. Renata Głowczyńska

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A
e-mail: renata.glowczynska@wum.edu.pl

STRESZCZENIE

Inhibitory PCSK9 to przeciwciała monoklonalne przeciwko PCSK9, czyli konwertazie proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9. Leki te wykazują wysoki potencjał redukcji stężenia cholesterolu LDL i mają szczególne zastosowanie jako element terapii skojarzonej, trójlekowej ze statynami i z ezetymibem. Inhibitory PCSK9 są lekami zalecanymi w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Obecnie w Polsce dysponujemy coraz szerszym panelem leków hipolipemizujących. Możliwą opcją terapeutyczną jest program lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia leczenia zaburzeń lipidowych z inhibitorami PCSK9.

Słowa kluczowe: inhibitory PCSK9, cholesterol LDL, zaburzenia lipidowe

ABSTRACT

PCSK9 inhibitors are monoclonal antibodies against PCSK9, i.e. subtilisin/kexin type 9 proprotein convertase. These drugs have a high potential to reduce LDL cholesterol and are particularly useful as part of a combination therapy, triple drug therapy with statins and ezetimibe. PCSK9 inhibitors are drugs recommended in the guidelines of the European Society of Cardiology. Currently, in Poland, we have an ever wider panel of lipid-lowering drugs. A possible therapeutic option is the drug program of the National Health Fund for the treatment of lipid disorders with PCSK9 inhibitors.

Key words: PCSK9 inhibitors, LDL cholesterol, dyslipidemia

Piśmiennictwo

1. 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: 1713-22.
2. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2097-107.
3. Cho L, Rocco M, Colquhoun D et al. Clinical Profile of Statin Intolerance in the Phase 3 GAUSS-2 Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016; 30: 297-304.
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021; 42: 3227-337. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020; 41(3): 407-77. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.

6. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111-88. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455> (access: 20.10.2021).
7. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017; 390: 1962-71.
8. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(20): 2452-62.
9. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 2961-70.
10. Program Lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne> (access: 20.10.2021).
11. Glowczynska R, Hus A, Raszeja-Wyszomirska J et al. Are the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors new therapeutic chance for patients with familial hypercholesterolaemia and liver failure? *Eur Heart J*. 2018; 39(27): 2602. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy361>.