

Liječenje hiperlipidemija PCSK9 inhibitorima

Santini, Mihovil

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:958157>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Mihovil Santini

Liječenje hiperlipidemija PCSK9 inhibitorima

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Rebro, pod vodstvom prof. dr. sc. Martine Lovrić Benčić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS KRATICA:

KVB - kardiovaskularne bolesti

LDL-C - lipoprotein niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein cholesterol*)

HDL-C - lipoprotein visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein cholesterol*)

PCSK9 - proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9 (engl. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*)

LDLR - receptor lipoproteina niske gustoće (engl. *low density lipoprotein receptor*)

NARC-1 - konvertaza 1 regulirana neuralnom apoptozom (engl. *neural apoptosis regulated convertase-1*)

GOF- mutacije koje poboljšavaju funkciju (engl. *gain of function*)

ApoB - apolipoprotein B

LOF - varijante gubitka funkcije (engl. *loss of function*)

ER - endoplazmatski retikulum

EGFA - like - engl. *epidermal growth factor-like repeat homology domain A*

siRNA- mala interferirajuća RNA (engl. *small interfering RNA*)

FDA - Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *US Food and Drug Administration*)

EMA - Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)

SREBP-2 – engl. *sterol regulatory element-binding protein-2*

HMG-CoA - 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A

mRNA – glasnička RNA (engl. *messenger ribonucleic acid*)

SC - supkutano (engl. *subcutaneous*)

non-HDL-C – ne-HDL (engl. *non-high-density lipoprotein cholesterol*)

Lp(a) - lipoproteina(a)

Apo A-I - apolipoprotein A-I

IV- intravenski

TC - ukupni kolesterol (engl. *total cholesterol*)

VLDL-C – lipoproteini vrlo niske gustoće (engl. *very-low-density lipoprotein*)

TG- trigliceridi

ASCVD – aterosklerotska kardiovaskularna bolest (engl. *Atherosclerotic cardiovascular disease*)

FOURIER – engl. *The Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*

MACE - veliki/glavni kardiovaskularni ishodi (engl. *major cardiovascular events*)

ACC - engl. *American College of Cardiology*

AHA -engl. *American Heart Association*

NLA -engl. *National Lipid Association*

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. ULOGA PCSK9 U METABOLIZMU LIPIDA	2
3. ČIMBENICI KOJI MODULIRAJU RAZINU PCSK9	5
4. NAČINI INHIBICIJE PCSK9	6
4.1 Inklisiran (siRNA)	7
4.2 Monoklonalna antitijela	7
5. MONOKLONALNA ANTITIJELA I NJIHOVA SVOJSTVA: ALIROKUMAB I EVOLOKUMAB	9
5.1 Farmakološka svojstva alirokumaba i evolokumaba	9
5.1.1. Doziranje i način primjene	9
5.1.2 Farmakodinamička i farmokokinetička svojstva	10
5.1.3 Nuspojave	14
6. INDIKACIJE	15
7. REZULTATI STUDIJA	17
7.1 FOURIER	17
7.2 ODYSSEY OUTCOMES	18
8. PCSK9 INHIBITORI I SMJERNICE ZA LIJEČENJE HIPERLIPIDEMIJA	21
9. ZAKLJUČAK	23
10. ZAHVALE	24
11. LITERATURA	25
12. ŽIVOTOPIS	29

SAŽETAK

Liječenje hiperlipidemija PCSK9 inhibitorima

Autor: Mihovil Santini

Kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti u Hrvatskoj i svijetu. Jedan od najvažnijih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti je hiperlipidemija. Iz tog razloga liječenje hiperlipidemija i održavanje ciljnih vrijednosti kolesterola ističu se kao jedan od najvažnijih ciljeva u prevenciji i liječenju kardiovaskularnih bolesti. Unatoč širokoj i dugogodišnjoj primjeni statina, ezetimiba i ostalih antilipemika, neki pacijenti ipak ne postižu ciljne vrijednosti kolesterola, dok se kod drugih očituju ne tako rijetke nuspojave navedenih lijekova, posebice statina. Samim time nije moguć nastavak terapije i optimalno liječenje bolesnika. Dugi niz godina tragalo se za novim načinom liječenja povišenih vrijednosti lipida te su se PCSK9 inhibitori nametnuli kao novi i efikasan terapijski pristup. Otkriće PCSK9 molekule 2003. godine te razvoj efikasnih monoklonalnih antitijela prethodili su odobrenju dva trenutačno dostupna monoklonalna antitijela, alirokumaba i evolokumaba. Vežanjem za serinsku proteazu PCSK9, monoklonalna antitijela sprječavaju interakciju PCSK9 s LDL-receptorima i posljedično tome ne dolazi do degradacije LDL-receptora. Navedeni mehanizam dovodi do znatne redukcije razine LDL-C. Alirokumab i evolokumab primjenjuju se u obliku supkutanih injekcija jednom svaka dva tjedna ili jednom mjesečno. Mjesta najčešće primjene su trbuh, bedro i nadlaktica. Osim što dovode do sniženja razine LDL-C, dovode i do značajnog smanjenja rizika od neželjenih kardiovaskularnih događaja. Ovi lijekovi pokazuju dobru podnošljivost, a od nuspojava je najčešća reakcija na mjestu primjene injekcije. PCSK9 inhibitori danas su sastavni dijelovi smjernica za liječenje hiperlipidemija.

Ključne riječi: hiperlipidemija, monoklonalna antitijela, PCSK9

SUMMARY

Treatment of hyperlipidemia with PCSK9 inhibitors

Author: Mihovil Santini

Cardiovascular and cerebrovascular diseases are the leading cause of death in Croatia and the world. One of the most important risk factors for the development of cardiovascular diseases is hyperlipidemia. For this reason, the treatment of hyperlipidemia and the maintenance of cholesterol target levels stand out as one of the most important goals in the prevention and treatment of cardiovascular disease. Despite the wide and long-term use of statins, ezetimibe and other lipid-lowering agents, some patients still do not reach the target cholesterol levels, while others have not so rare side effects of these drugs, especially statins. Therefore those patients cannot continue therapy and optimal treatment. For many years, a new way of treating elevated lipid levels has been sought, and PCSK9 inhibitors have emerged as a new and effective therapeutic approach. The discovery of the PCSK9 molecule in 2003 and the development of effective monoclonal antibodies preceded the approval of two currently available monoclonal antibodies, alirocumab and evolocumab . By binding to the serine protease-PCSK9, monoclonal antibodies prevent PCSK9 from interacting with LDL receptors and consequently no LDL receptor degradation occurs. This mechanism leads to a significant reduction in LDL-C levels. Alirocumab and evolocumab are given as subcutaneous injections once every two weeks or once a month. The most common sites of application are the abdomen, thigh and upper arm. In addition to lowering LDL-C levels, they also lead to a significant reduction in the risk of adverse cardiovascular events. These drugs show good tolerability and the most common side effect is an injection site reaction. PCSK9 inhibitors are now an integral part of guidelines for the treatment of hyperlipidemia.

Key words: hyperlipidemia, monoclonal antibodies, PCSK9

1. UVOD

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su i dalje vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u svijetu. (1) Jedan od najvažnijih čimbenika rizika za razvoj ateroskleroze i posljedično za nastanak kardiovaskularnih bolesti je hiperlipidemija. (2) To je stanje nepravilnosti u metabolizmu lipida, karakterizirano povišenom razinom ukupnog kolesterola, triglicerida i lipoproteina niske gustoće (LDL-C) i/ili smanjenjem razine lipoproteina visoke gustoće (HDL-C). (3) Može biti uzrokovano raznim genetskim ili stečenim poremećajima. (4) Pokazalo se da osobe s hiperlipidemijom imaju otprilike dvostruko veći rizik za razvoj KVB u usporedbi s onima koji imaju normalnu razinu ukupnog kolesterola. (5) Lipoprotein niske gustoće (LDL-C) je promjenjivi faktor rizika povezan s kardiovaskularnim bolestima, a koji je do sada najtemeljitiše ispitan. (6) Randomizirane kliničke studije koje su ispitivale utjecaj LDL-C pokazale su da smanjenje njegove vrijednosti dovodi do redukcije kardiovaskularnog rizika (7) Liječenje hiperlipidemija statinima vrlo je učinkovito u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. (8) Terapija statinima dovodi do snižavanja razine LDL-C za 20-50%, triglicerida za 10-20% te potencijalno dovodi do povećanja razine HDL-C za 5-10%. (9) Neki bolesnici ne mogu podnositi preporučene doze statina ili unatoč propisanoj terapiji ipak ne postižu ciljne vrijednosti LDL-C. (8) Kod bolesnika, koji ne mogu postići zadane vrijednosti pomoću monoterapije ili kod bolesnika s visokim rizikom, najnovije smjernice preporučuju kombinaciju statina s ezetimibom. Ako se usprkos toj terapiji ne postižu ciljne vrijednosti, preporuča se uvođenje PCSK9 inhibitora. (10) Pronalazak novih terapijskih mogućnosti oduvijek je bila atraktivna ideja, ali rijetko kada je tako učinkovito realizirana kao u slučaju razvoja PCSK9 monoklonskih antitijela. (11) Otkriće da serinska proteaza PCSK9, potiče razgradnju LDL-receptora otvorilo je dodatnu terapijsku mogućnost kojom se vrijednosti LDL-C u plazmi mogu dodatno regulirati. (12) PCSK9 je ključni protein u metabolizmu LDL-C zbog svoje važne uloge u razgradnji LDL-receptora, a posljednjih godina razne *in vivo* te *in vitro* studije su uvelike doprinijele razumijevanju njegove patofiziološke uloge. (13)

2. ULOGA PCSK9 U METABOLIZMU LIPIDA

Veza između proprotein konvertaze subtilizin/keksin tip 9 (PCSK9) i metabolizma kolesterola ustanovljena je 2003. godine genetskim mapiranjem u bolesnika s autosomno dominantnom hiperkolesterolemijom. (14) PCSK9 je 2003. godine identificirana kao konvertaza 1 regulirana neuralnom apoptozom (NARC-1). U isto vrijeme, Abifadel sa suradnicima je opisao dvije mutacije koje poboljšavaju funkciju (engl. *GOF-gain of function*) gena PCSK9, koje su u dvije francuske obitelji uzrokovale autosomno dominantnu hiperkolesterolemiju, bez mutacija na genima koji su inače odgovorni za obiteljsku hiperkolesterolemiju, receptoru lipoproteina niske gustoće (LDLR) i apolipoproteinu B (apoB). (15) Mutacije koje poboljšavaju funkciju (engl. *GOF-gain of function*) gena PCSK9 uzrokuju obiteljsku hiperkolesterolemiju (bolest karakteriziranu povišenim vrijednostima LDL-C od najmlađe dobi, ubrzanim razvojem ateroskleroze i povećanim rizikom od rane koronarne bolesti srca). S druge strane varijante gubitka funkcije (engl. *LOF-loss of function*) rezultiraju doživotno niskim vrijednostima LDL-C, a samim time i manjim rizikom od razvoja kardiovaskularnih bolesti. (16) Sva ova opažanja potaknula su istraživanja kako bi se otkrio mehanizam putem kojeg PCSK9 regulira razinu LDL-C. (15)

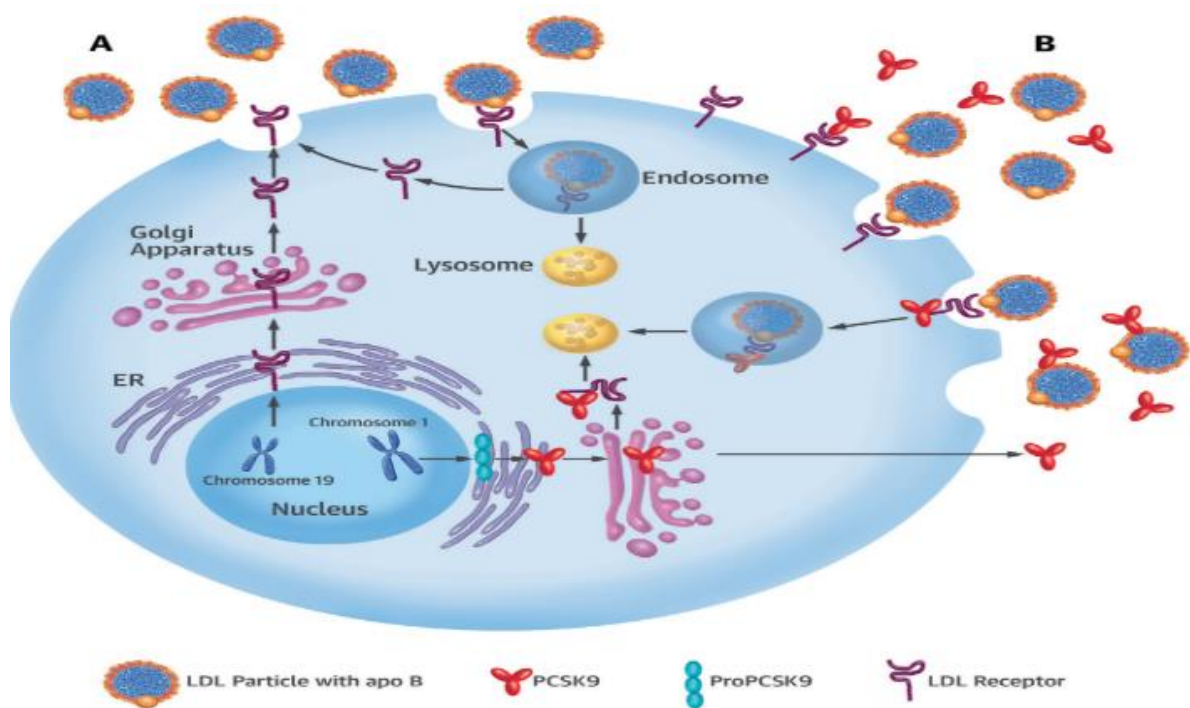
LDL receptori nakupljeni su na površini hepatocita u klatrinom obloženim jamicama. Nakon što se LDL veže za receptor, jamica se odvaja od površine stanice i stvara se endocitna vezikula. U endosomu, LDL receptor se može konformacijski promijeniti te otpustiti LDL česticu. LDL receptor se zatim reciklira (moguće je i do sto puta) natrag na površinu hepatocita kako bi vezao još LDL-a iz cirkulacije. U međuvremenu, LDL čestica se prenosi do lizosoma gdje se razgrađuje. (17)

PCSK9 je glikoprotein te deveti član superobitelji proprotein konvertaza koji se uglavnom eksprimira u jetri te u tankom crijevu, bubrezima i središnjem živčanom sustavu. (15) Glavni je regulator receptora lipoproteina niske gustoće, a posljedično tome i razine LDL-C. Većinom se sintetizira u hepatocitima gdje prolazi autokatalitičko cijepanje u endoplazmatskom retikulumu (ER) što omogućuje oslobađanje zrelog PCSK9 u Golgijev aparat. Nakon što se izluči, PCSK9 se putem svoje katalitičke domene veže za EGFA-like (engl. *epidermal growth factor-like repeat homology domain A*) LDL-receptora. Navedeni mehanizam potiče

degradaciju LDL-receptora u lizosomima i smanjuje njihov broj na površini hepatocita čime se smanjuje i unos LDL čestica u jetru. (18) Posljedično tome dolazi do povišenja razine cirkulirajućeg LDL-C i razvoja pridruženih kardiovaskularnih bolesti. (19)

Osim dobro poznatog djelovanje na LDLR, PCSK9 također može imati i izravne učinke na aterogenezu, međudjelujući s drugim receptorima ili proteinima uključenim u patogenezu ateroskleroze. PCSK9 može utjecati na veličinu aterosklerotskih lezija, a njegovo nakupljanje u leziji izravno utječe na sastav plaka, neovisno o razini lipida u serumu. Iz tog razloga prekomjerna ekspresija PCSK9 smatra se proaterogenom, a odsutnost zaštitnom. Također, pokazalo se da PCSK9 potiče aktivaciju trombocita i stvaranje ugruška. (20) PCSK9 sudjeluje u upalnom procesu, regulaciji krvnog tlaka, metabolizmu glukoze i adipogenezi. Buduće studije možda će razjasniti može li inhibicija PCSK9 (osim što pozitivno djeluje na metabolizam LDL-C i aterosklerozu) biti vrijedna terapijska opcija i u ovim stanjima. (11)

Alirokumab i evolokumab, dva monoklonska antitijela odobrena od strane Američke agencije za hranu i lijekove (*FDA*, engl. *US Food and Drug Administration*) i Europske agencije za lijekove (*EMA*, engl. *European Medicines Agency*) svojom kliničkom efikasnošću pokazala su važnost PCSK9 kao nove molekularne mete u liječenju hiperlipidemije. (18) Oba monoklonska antitijela mogu sniziti razinu LDL-C u plazmi za približno 60% čak i u pacijenata koji već primaju maksimalne doze statina. (17)



Slika 1. Ciklus PCSK9. Gornji i desni dio stanice prikazuje receptore lipoproteina niske gustoće (LDLR) u odsutnosti (A) i prisutnosti (B) PCSK9. U odsutnosti PCSK9, LDL čestica se razgrađuje dok se receptor desetke puta reciklira (A). Kad je PCSK9 prisutan, receptor se zadržava unutar lizosoma, razgrađuje se s LDL česticom i ne može se više reciklirati (B). Preuzeto iz literature (6)

3. ČIMBENICI KOJI MODULIRAJU RAZINU PCSK9

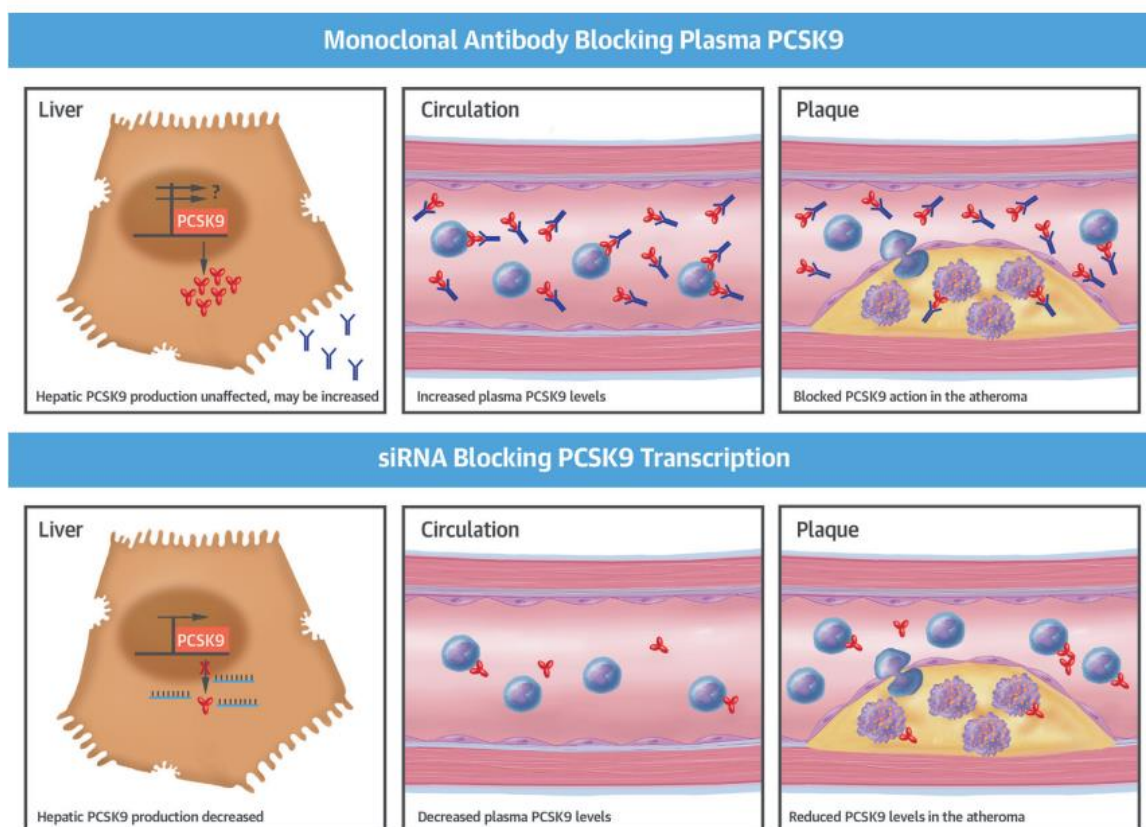
Cirkulirajuće vrijednosti PCSK9 smatraju se najsnažnijim regulatorom metabolizma kolesterola u tijelu. (6) Postoji mnogo čimbenika koji mogu utjecati na vrijednosti cirkulirajućeg PCSK9, a neki od njih su: gladovanje koje je povezano sa smanjenjem razine PCSK9, utjecaj spola gdje je opaženo da su koncentracije PCSK9 veće u žena nego u muškaraca te dob dana gdje je uočeno da su najniže koncentracije PCSK9 između 15 i 21 sat, a najviše oko 4 sata ujutro. (15) Statini putem aktivacije SREBP-2 (engl. *sterol regulatory element-binding protein-2*) povećavaju transkripciju i LDL-C receptora i PCSK9 mRNA te na taj način povisuju ekspresiju i izlučivanje PCSK9. U uvjetima manjka kolesterola (inhibicija HMG-CoA-reduktaze kod primjene statina) transkripcija gena PCSK9 i gena LDL-C receptora raste paralelno. Posljedično navedenom, primjena statina povećava razinu PCSK9. Povezanost primjene statina i porasta razine PCSK9, mogla bi doprinijeti razumijevanju već utvrđenog nelinearnog odnosa između doze statina i smanjenja LDL-C, kao i varijabilnom odgovoru koji pacijenti pokazuju na terapiju statinima. Primjerice, barem djelomično bi mogli objasniti „pravilo šestice“ kod doziranja statina (udvostručenje doze statina rezultira smanjenjem razine LDL-C samo za dodatnih 6%) zajedničkom regulatornom transkripcijom LDL receptora i gena PCSK9. Da fibrati dovode do značajnog porasta razine PCSK9 u usporedbi s kontrolnim skupinama (koje su dobivale placebo ili statine) pokazala je metaanaliza šest kliničkih ispitivanja. Monoterapija statinima uzrokovala je porast PCSK9 za 14% dok je monoterapija fenofibratom uzrokovala porast za 26%. Kombinirana primjena statina i fenofibrata povećala je razinu PCSK9 za 19 %. (21) S druge strane, ezetimib unatoč svojim učincima na kolesterol nema utjecaja na porast vrijednosti PCSK9 (15)

4. NAČINI INHIBICIJE PCSK9

PCSK9 se eksprimira intracelularno i unutar cirkulacije te stoga postoji i više različitih načina za njegovu inhibiciju. Neki od razmatranih mehanizama inhibicije su:

- inhibicija proizvodnje PCSK9 utišavanjem gena putem antisense oligonukleotida ili malih interferirajućih RNA (siRNA engl. *small interfering RNA*)
- sprječavanje vezanja PCSK9 na LDLR korištenjem monoklonskih antitijela, EGF-A (engl. *epidermal growth factor-like repeat A*) mimetičkih peptida ili adnektina
- inhibicija PCSK9 autokatalitičkih mjesta.

Od svih navedenih mehanizama, inhibicija PCSK9 monoklonalnim antitijelima pokazala se kao najučinkovitija metoda kako u inhibiciji PCSK9 tako i u sniženju razine LDL. (22)



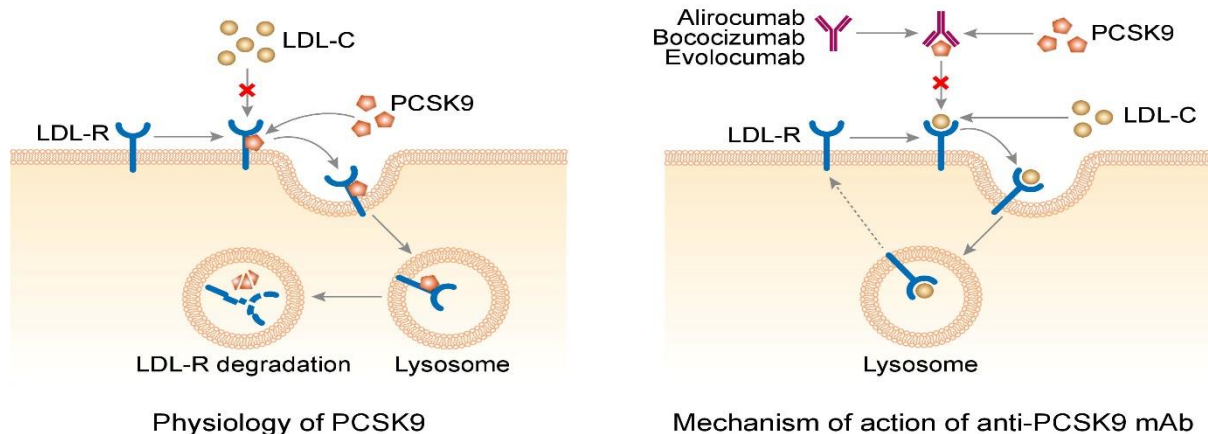
Slika 2. Inhibicija PCSK9. Inhibicija PCSK9 putem monoklonskih antitijela te putem siRNA (engl. *small interfering RNA*). Preuzeto iz literature (6)

4.1 Inkliširan (siRNA)

Inkliširan je kemijski sintetizirana, mala interferirajuća RNA (siRNA) usmjerena na PCSK9, koja svojim djelovanjem smanjuje proizvodnju unutarstaničnog PCSK9 (samim time i izvanstaničnog) što u konačnici rezultira značajnim i dugotrajnim smanjenjem LDL-C. (23) Inkliširan se veže na mRNA prekursor PCSK9, i na taj način sprječava njegovu translaciju i proizvodnju PCSK9. (24) Odobren je za liječenje hiperkolesterolemije krajem 2020. godine. (25)

4.2 Monoklonalna antitijela

U samim počecima klinički su testirana tri monoklonalna antitijela. Evolokumab i alirokumab su u potpunosti humana antitijela za razliku od bokocizumaba koji je humanizirano antitijelo. U kasnijim fazama razvoja bokocizumaba uočena su neutralizirajuća antitijela usmjerena na to antitijelo. Pojava neutralizirajućih antitijela umanjila je dugotrajne učinke lijeka na redukciju LDL-C i dovela do prekida njegovog daljnjeg razvoja. (11) Američka agencija za hranu i lijekove (FDA, engl. *US Food and Drug Administration*) je 2015. godine po prvi put odobrila dva humana antitijela, alirokumab i evolokumab, za pacijente s nekontrolirano visokom razinom LDL-C. Ova grupa lijekova može ostvariti smanjenje LDL-C za približno 50-70%, bilo da se koriste kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima (sa statinom i/ili ezetimibom). (26) Nakon što se izluči u plazmu od strane jetre, serinska proteaza PCSK9, veže se za receptor lipoproteina niske gustoće (LDLR) na površini hepatocita i na taj način sprječava njegovo recikliranje te potiče njegovu razgradnju u endosomima. Opisani mehanizam rezultira smanjenjem klirensa LDL-C. (27) Alirokumab i evolokumab (jedina dva trenutno dostupna monoklonalna antitijela) su u potpunosti humana IgG antitijela koja se stehiometrijski vežu za cirkulirajući PCSK9 u omjeru 1:1. Vezanjem za PCSK9, antitijela onemogućuju vezanje PCSK9 na LDLR stvarajući na taj način stanje manjka PCSK9. Ovakvo stanje rezultira značajnim nakupljanjem LDLR na membranama hepatocita što u konačnici dovodi do ubrzanog klirensa LDL čestica i samim time velikog smanjenja plazmatskog LDL-C. (6)



Abbreviations
 PCSK9: proprotein convertase subtilisin kexin type 9
 LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol
 LDL-R: low-density lipoprotein receptor
 mAb: monoclonal antibody

Slika 3. Mehanizam djelovanja PCSK9 monoklonalnih antitijela. Preuzeto iz literature (28)

Iako i siRNA i PCSK9 monoklonalna antitijela u konačnici dovode do jednakog rezultata, a to je smanjenje koncentracije LDL-C u plazmi, ipak između ova dva terapijska pristupa postoje određene razlike. Inklisiran (siRNA) ima bitno drugačiji farmakodinamički profil od monoklonalnih antitijela koji mu omogućuje produljeno djelovanje te kontinuirano održavanje ciljnih vrijednosti LDL-C kroz dulji vremenski period. Inklisiran ima potencijal da bude klinički efikasan (učinkovito sniženje vrijednosti LDL-C) primjenom jednom svakih 6 mjeseci za razliku od monoklonalnih antitijela koja se primjenjuju jednom ili dva puta mjesečno, što u konačnici može dovesti do bolje adherentnosti terapiji inklisiranom u usporedbi s monoklonalnim antitijelima. (29)

5. MONOKLONALNA ANTITIJELA I NJIHOVA SVOJSTVA: ALIROKUMAB I EVOLOKUMAB

Evolokumab i alirokumab pokazali su se kao dobro terapijsko sredstvo za dodatno snižavanje vrijednosti LDL-C kada se koriste u kombinaciji sa statinima. Dodatak PCSK9 inhibitora na već postojeću terapiju statinima (sa ili bez ezetimiba) u bolesnika može dovesti do dodatnog smanjenja LDL-C od oko 60% i što je još važnije do značajno niže incidencije kardiovaskularnih događaja u usporedbi s placebom. (30) Oba antitijela su na temelju rezultata dobivenih iz velikog broja kliničkih ispitivanja odobrena za liječenje pacijenata s hiperkolesterolemijom koji imaju visoki i/ili vrlo visoki kardiovaskularni rizik. (16)

5.1 Farmakološka svojstva alirokumaba i evolokumaba

5.1.1. Doziranje i način primjene

ALIROKUMAB

Alirokumab je dostupan za supkutanu (SC) primjenu u dozama od 75 i 150 mg svaka dva tjedna i 300 mg jednom mjesečno. (6) Uobičajeno je da se terapija započinje s početnom dozom od 75 mg SC jednom svaka dva tjedna. Liječenje se započinje dozom od 150 mg jednom svaka dva tjedna ili s dozom od 300 mg jednom mjesečno kod bolesnika kojima je potrebno još značajnije sniženje vrijednosti LDL-C (više od 60%). Vrijednosti lipida mogu se procijeniti (radi prilagodbe doze) 4 do 8 tjedana od početka liječenja te se sukladno terapijskom cilju kojeg želimo postići doza može prilagoditi. U slučaju propuštanja doze, preporuča se primjena propuštene doze što je ranije moguće te se liječenje nastavlja prema planiranom rasporedu. (31)

Jednokratna potkožna primjena alirokumaba u dozi od 75 mg ima sličnu farmakokinetiku i farmakodinamiku kada se ubrizgava u nadlakticu, trbuh ili bedro te se stoga alirokumab može primjenjivati kao supkutana injekcija u sva nabrojena mjesta. Preporuka je da se mjesto injiciranja mijenja kod svake injekcije. (32, 31)

EVOLOKUMAB

Evolokumab je za supkutanu primjenu dostupan u 2 rasporeda doziranja od 140 mg svaka dva tjedna ili 420 mg jednom mjesečno. (6) Oba rasporeda doziranja imaju približno jednak učinak na sniženje vrijednosti plazmatskog LDL-C. (17) Injekcija se može supkutano primjeniti u bedro, trbuh i vanjski dio nadlaktice. (33)

5.1.2 Farmakodinamička i farmokokinetička svojstva

ALIROKUMAB

Farmakodinamika

Alirokumab ima maksimalan učinak na smanjenje koncentracije slobodnog PCSK9 4-8 h nakon supkutane primjene doze od 75 ili 150 mg. Maksimalan učinak na LDL-C u plazmi je nakon 8-15 dana. Osim smanjenja razine LDL-C u plazmi, dolazi i do značajnog smanjenja i drugih lipidnih parametara koji su aterogeni, a to su ukupni kolesterol, ne-HDL-C (engl. *non-high-density lipoprotein cholesterol*), ApoB, trigliceridi i lipoprotein(a). Ponekad dolazi i do povećanja razine HDL-C i Apo A-I. (34)

Farmakokinetika

Apsorpcija

Alirokumab se apsorbira s medijanom postizanja maksimalne plazmatske koncentracije od oko 3-7 dana nakon supkutane primjene pojedinačne doze. (34)

Distribucija

Mali volumen distribucije (oko 0,04 - 0,05 L/kg) nakon IV primjene doza od 3 do 12 mg/kg, ukazuje na to da se alirokumab pretežno raspodjeljuje u krvožilnom sustavu. (34)

Bioraspoloživost

Približno 85% iznosi apsolutna bioraspoloživost nakon supkutane primjene alirokumaba. (34)

Biotransformacija

Alirokumab je protein te se očekuje da će se razgraditi u pojedinačne aminokiseline i malene peptide. (31)

Eliminacija

Kod alirokumaba postoje dvije faze eliminacije. Prva koja se odvija putem saturabilnog vezivanja za ciljni protein (PCSK9) pri niskim koncentracijama alirokumaba te druga koja se događa pri većim koncentracijama, kada se eliminacija alirokumaba odvija nesaturabilnim proteolitičkim putem. (31) S omjerom akumulacije od oko 2 puta, plazmatske koncentracije alirokumaba u stanju dinamičke ravnoteže postignute su nakon 2 ili 3 dvotjedna supkutana

režima doziranja. (34) U bolesnika koji su bili na monoterapiji alirokumabom u dozama od 75 mg ili 150 mg jednom svaka dva tjedna medijan prividnog poluvijeka bio je 17 do 20 dana. Kod pacijenata koji su istodobno bili na terapiji statinima iznosio je 12 dana, što se može objasniti utjecajem statina na povećanu proizvodnju PCSK9 i samim time povećanim klirensom alirokumaba (31,34) Nije potrebna prilagodba doze prema dobi, tjelesnoj težini, a ni kod blagog te umjerenog oštećenje bubrega ili jetre. Podatci o prilagodbi doze kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ili jetre za sada su ograničeni. (34)

EVOLOKUMAB

Farmakodinamika

Maksimalna supresija PCSK9 nakon jednokratne supkutane primjene evolokumaba u dozi od 140 mg ili 420 mg događa se unutar 4 h, a vršno smanjenje LDL-C događa se do 14. odnosno 21. dana. Navedene promjene u vrijednosti nevezanog PCSK9 i serumskih lipoproteina reverzibilne su po prekidu primjene lijeka. Tijekom razdoblja ispiranja evolokumaba nisu uočena povećanja nevezanog PCSK9 ili LDL-C-a iznad početnih vrijednosti. To pokazuje da ne dolazi do kompenzirajućih mehanizama povećane produkcije PCSK9 i LDL-C tijekom liječenja. U kliničkim ispitivanjima, primjena evolokumaba djelovala je na sniženje vrijednosti: nevezanog PCSK9, LDL-C-a, TC-a, ApoB-a, ne-HDL-C-a, VLDL-C-a, TG-a, Lp(a) te na povišenje vrijednosti HDL-C-a i ApoA1-a. (33)

Farmakokinetika

Apsorpcija

Medijan vršne koncentracije u serumu postignut je za 3-4 dana nakon supkutane primjene evolokumaba zdravim odraslim osobama u dozi od 140 mg ili 420 mg. (7)

Distribucija

Nakon primjene jedne intravenske doze evolokumaba od 420 mg, srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže procijenjena je na $3,3 \pm 0,5$ L, što sugerira da evolokumab ima ograničenu tkivnu distribuciju. (7)

Bioraspoloživost

Apsolutna bioraspoloživost iznosi 72% nakon supkutane primjene. (33)

Biotransformacija

Budući da se evolokumab sastoji isključivo od aminokiselina i ugljikohidrata malo je vjerojatno da će se eliminirati putem metaboličkih mehanizama jetre te se stoga očekuje da će njegov metabolizam biti sličan putevima klirensa ostalih imunoglobulina. (33)

Eliminacija i metabolizam

Procjenjena srednja vrijednost sistemskog klirensa iznosi 12 ± 2 ml/h nakon jednokratne intravenske primjene evolokumaba u dozi od 420 mg. Evolokumab ima dvije faze eliminacije: pri niskim koncentracijama, eliminacija se pretežno odvija putem saturabilnog vezivanja za ciljani protein (PCSK9) dok se pri višim koncentracijama eliminacija uglavnom odvija nesaturabilnim proteolitičkim putem. Efektivan poluvijek evolokumaba procjenjen je da iznosi 11-17 dana. (7) Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da nisu potrebne prilagodbe doze prema dobi, rasi, spolu, tjelesnoj težini, kod bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega te kod bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A). U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre uočeno je smanjenje ukupne izloženosti evolokumabu, zbog kojeg je moguć smanjen učinak lijeka te je stoga potrebno praćenje takvih bolesnika. Kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) evolokumab nije ispitan. (33)

Tablica 1. Prikaz najvažnijih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava evolokumaba i alirokumaba. Tablica prilagođena i napravljena prema (35)

	Alirokumab	Evolokumab
Farmakokinetika		
Apsorpcija	Maksimalne plazmatske koncentracije za 3-7 dana	Maksimalne plazmatske koncentracije za 3-4 dana
	Apsolutna bioraspoloživost:85%	Apsolutna bioraspoloživost:72%
	Maksimalne plazmatske koncentracije: 1.54 ± 1.02 ng/mL nakon doze od 150 mg	Maksimalne plazmatske koncentracije: 18.6 ± 7.3 uq/mL nakon doze od 140 mg i 59.0 ± 17.2 uq/mL nakon doze od 420 mg
Distribucija	0.04-0.05 L/kg	$3.3 \pm 0,5$ L
Metabolizam i eliminacija	<p>Specifične studije metabolizma nisu provedene, jer su protutijela proteini. Očekuje se da će se razgraditi na male peptide i pojedinačne aminokiseline.</p> <p>Pri niskim koncentracijama eliminacija je pretežno putem saturabilnog vezivanja za ciljni protein(PCSK9) dok se pri višim koncentracijama eliminacija uglavnom odvija nesaturabilnim proteolitičkim putem</p> <p>Efektivni poluvijek je 17 do 20 dana, a kada se primjenjuje istodobno sa statinima iznosi 12 dana</p>	<p>Specifične studije metabolizma nisu provedene, jer su protutijela proteini. Očekuje se da će se razgraditi na male peptide i pojedinačne aminokiseline.</p> <p>Pri niskim koncentracijama eliminacija je pretežno putem saturabilnog vezivanja za ciljni protein(PCSK9) dok se pri višim koncentracijama eliminacija uglavnom odvija nesaturabilnim proteolitičkim putem</p> <p>Efektivni poluvijek je 11-17 dana</p>
Farmakodinamika	Nakon jednokratne potkožne primjene 75 ili 150 mg, maksimalna supresija slobodnog PCSK9 događa se u roku 4-8 sati	<p>Nakon jednokratne potkožne primjene 140 mg ili 420 mg, maksimalna supresija cirkulirajućeg nevezanog PCSK9 događa se za 4 sata</p> <p>Vršno smanjenje LDL-C događa se do 14. odnosno 21. dana nakon primjene 140 mg odnosno 420 mg</p> <p>Primjena 140 mg svaka dva tjedna ili 420 mg jednom mjesečno ekvivalentni su u prosječnom snižavanju LDL-C</p> <p>Učinkovito snižavanje LDL-C održano je kontinuiranom primjenom, u mjerenjima tijekom 112 tjedana</p>
	Koncentracija nevezanog PCSK9 vratila se na početne vrijednosti kada se koncentracija protutijela smanjila ispod granice mjerljivosti	<p>Koncentracija nevezanog PCSK9 vratila se na početne vrijednosti kada se koncentracija protutijela smanjila ispod granice mjerljivosti</p> <p>Tijekom faze ispiranja evolokumaba nije uočen porast razine PCSK9 ili LDL-C iznad početne vrijednosti</p>

5.1.3 Nuspojave

U brojnim ispitivanjima faze II i III evaluirane su nuspojave i podnošljivost trenutno dostupnih PCSK9 antitijela. Općenito, ovi lijekovi imaju dobru podnošljivost. (36)

Najčešće nuspojave nakon primjene alirokumaba po učestalosti su:

- lokalna reakcija na mjestu injiciranja lijeka (oko 6,1%)
- simptomi od strane gornjih dišnih puteva (oko 2,0%)
- te pruritus (oko 1,1%). (31).

Najčešće nuspojave nakon primjene evolokumaba po učestalosti su:

- nazofaringitis (oko 7,4%),
- infekcije gornjeg respiratornog trakta (oko 4,6%),
- bol u leđima (oko 4,4%),
- artralgiya (oko 3,9%),
- reakcije na mjestu injiciranja lijeka (oko 2,2%). (33)

Lokalne reakcije na mjestu primjene ovih lijekova su obično blage te se prezentiraju u vidu eritema, bolnosti na mjestu injekcije te nastankom modrice. Uočene su i reakcije preosjetljivosti kao što su osip, svrbež i urtikarija, dok su ozbiljne alergijske reakcije rijetke (numularni ekcem, teška urtikarija i hipersenzitivni vaskulitis). (35)

6. INDIKACIJE

ACC (engl. *American College of Cardiology*), **AHA** (engl. *American Heart Association*) i **NLA** (engl. *National Lipid Association*) objavili su 2018. godine smjernice o korištenju inhibitora PCSK9 u odraslih.

PCSK9 inhibitori se preporučuju za sljedeće skupine pacijenata:

- Kod pacijenata s kardiovaskularnom bolesti i vrlo visokim rizikom čija razina LDL-C ostaje ≥ 70 mg/dL ($\geq 1,8$ mmol/L) unatoč maksimalno podnošljivoj terapiji statinom i ezetimibom, razumno je dodati PCSK9 inhibitor.
- Kod pacijenata u dobi 30 do 75 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom i razinom LDL-C ≥ 100 mg/dL ($\geq 2,6$ mmol/L) unatoč maksimalno podnošljivoj terapiji statinom i ezetimibom, dodatak PCSK9 inhibitora može se razmatrati.
- Kod pacijenata u dobi 40 do 75 godina s početnom razinom LDL-C ≥ 220 mg/dL ($\geq 5,7$ mmol/L) koji tijekom liječenja imaju razinu LDL-C ≥ 130 mg/dL ($\geq 3,4$ mmol/L) dok primaju maksimalno podnošljivu terapiju statinom i ezetimibom, može se razmotriti dodavanje inhibitora PCSK9.
- U pacijenata s teškom primarnom hiperkolesterolemijom (LDL-C ≥ 190 mg/dL [$\geq 4,9$ mmol/L]), ako razina LDL-C-a uz primjenu statina i ezetimiba ostane ≥ 100 mg/dL ($\geq 2,6$ mmol/L), a pacijent ima više čimbenika koji povećavaju rizik od kardiovaskularnog događaja, bez izračunavanja 10-godišnjeg rizika od kardiovaskularnog događaja, može se razmotriti inhibitor PCSK9. (37)

U Europi su alirokumab i evolokumab odobreni za primjenu u odraslih s:

Primarnom hiperkolesterolemijom i miješanom dislipidemijom:

- U kombinaciji sa statinom (sa ili bez druge terapije za snižavanje lipida) kod onih koji ne mogu postići ciljni LDL-C na maksimalno podnošljivoj dozi statina,
- Kao monoterapija ili dio kombinirane terapije u onih koji ne mogu uzimati statine.
- Evolokumab je također odobren za uporabu u kombiniranoj terapiji u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. (38)

Utvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti:

Oba lijeka su indicirana u odraslih s utvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti za smanjenje kardiovaskularnog rizika (smanjenjem LDL-C) kao dodatak uz korekciju drugih rizičnih čimbenika:

- U kombinaciji s maksimalno podnošljivom dozom statina (sa ili bez drugih antilipemika)
- Kao monoterapija ili dio kombinirane terapije u onih koji ne mogu uzimati statine (31,33)

7. REZULTATI STUDIJA

Dva velika klinička ispitivanja ishoda, FOURIER i ODYSSEY OUTCOMES pokazali su da PCSK9 inhibitori kada se dodaju uz terapiju statinima imaju povoljan učinak na kardiovaskularne ishode. (38)

7.1 FOURIER

FOURIER (engl. *The Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) je dvostruko slijepo randomizirano, placebom kontrolirano, kliničko ispitivanje u koje je bilo uključeno 27 564 pacijenta iz 49 zemalja. Cilj je bio ispitati kliničku učinkovitost i sigurnost evolokumaba kada se dodaje visokointenzivnoj ili umjerenointenzivnoj terapiji statinima u bolesnika s klinički evidentnom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti. (20)

Ispitanici uključeni u ispitivanje morali su ispunjavati kriterij dobi (između 40 i 85 godina) te su morali imati klinički evidentnu kardiovaskularnu bolest definiranu kao pozitivnu anamnezu infarkta miokarda, nehemoragijskog moždanog udara ili simptomatske bolesti perifernih arterija. Također morali su imati i dodatne karakteristike kao što je LDL-C natašte ≥ 70 mg/dL ili ne-HDL-C ≥ 100 mg/dL nakon ≥ 2 tjedna optimizirane terapije za snižavanje lipida. (39) Ispitanici su raspoređeni nasumično tako da primaju evolokumab (140 mg svaka dva tjedna ili 420 mg svaki mjesec) ili odgovarajuće injekcije placeba.

Primarni ishod bili su veliki kardiovaskularni događaji, definirani kao ukupna kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda, moždani udar, koronarna revaskularizacija ili hospitalizacija zbog nestabilne angine. Sekundarni ishod bila je sveukupna kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda ili moždani udar.

Prosječna dob ispitanika bila je 63 godine, a 25% su činile žene. Infarkt miokarda u anamnezi je imalo 81% pacijenata, 19% je imalo prethodni nehemoragijski moždani udar, a 13% je imalo simptomatsku perifernu arterijsku bolest. Osnovna razina LDL-C u plazmi bila je 92 mg/dl.

Evolokumab je snizio razinu LDL-C za 59% u usporedbi s placebom. Medijan praćenja bio je 2,2 godine, što je bilo kraće od planiranog praćenja koje je trebalo trajati 4 godine. Tijekom studije, terapija evolokumabom značajno je smanjila rizik od primarnih ishoda za 15% (HR 0,85, 95% CI 0,79–0,92) i glavnih sekundarnih ishoda za 20% (HR 0,80, 95% CI 0,73–0,88)

u usporedbi s placebom. Također uočeno je 21-27% smanjenje rizika od smrtonosnog ili nefatalnog infarkta miokarda, smrtonosnog ili nefatalnog moždanog udara i koronarne revaskularizacije u usporedbi s placebom. U studiji je uočeno da je smanjenje kliničkog rizika po mmol/l sniženja LDL-C daleko manje u prvoj godini terapije nego u sljedećim godinama. U analizama ispitivanja, smanjenje kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara s evolokumabom bilo je 16% u prvoj godini i 25% nakon prve godine u usporedbi s placebom.

Nisu uočene značajne razlike u stopama nuspojava ili ozbiljnih nuspojava između evolokumaba i placeba. Provedena je podstudija EBBINGHAUS na 1974 pacijenta iz studije FOURIER u vezi s neurokognitivnim događajima te nisu uočene značajne razlike između skupina u kognitivnim funkcijama. Obzirom na to da je evolokumab u potpunosti ljudsko antitijelo, nijedan pacijent nije razvio neutralizirajuća antitijela. (17)

7.2 ODYSSEY OUTCOMES

Studija ODYSSEY OUTCOMES je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje koje je uključivalo 18 924 pacijenata iz 57 zemalja.

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati kliničku učinkovitost i sigurnost alirokumaba kada se dodaje maksimalno podnošljivoj terapiji statinima visokog ili umjerenog intenziteta u bolesnika koji su imali koronarni sindrom unutar prethodnih 1 do 12 mjeseci i koji imaju visoke razine aterogenih lipoproteina unatoč trenutnoj terapiji statinima. (20)

Uvjeti za uključanje u ispitivanje bili su: dob iznad 40 godina, hospitalizacija zbog akutnog koronarnog sindroma (infarkt miokarda ili nestabilna angina) 1 do 12 mjeseci prije randomizacije i razina LDL kolesterola od najmanje 70 mg po decilitru (1,8 mmol po litri), razina ne-HDL-a od najmanje 100 mg po decilitru ili razina apolipoproteina B od najmanje 80 mg po decilitru. Sve vrijednosti lipida izmjerene su nakon najmanje 2 tjedna optimalnog liječenja. Pacijenti koji su zadovoljili kriterije za uključanje u ispitivanje nasumično su raspoređeni, u omjeru 1:1, tako da primaju alirokumab u dozi od 75 mg ili placebo. Svaka od skupina sastojala se od 9462 ispitanika. Sve doze alirokumaba ili placeba primjenjivane su u obliku supkutanih injekcija svaka dva tjedna.

Primarni ishod bila je ukupna smrti od koronarne bolesti srca, nefatalnog infarkta miokarda, smrtonosnog ili nefatalnog ishemijskog moždanog udara ili nestabilne angine pektoris koja je zahtijevala hospitalizaciju. (40)

Ispitanici su praćeni prosječno 2,8 godina, a studija je pokazala superiornost alirokumaba u odnosu na placebo u snižavanju LDL-C (>50% smanjenje LDL-C) i smanjenju velikih/glavnih kardiovaskularnih ishoda (MACE-engl. *major cardiovascular events*) za 15%. (20)

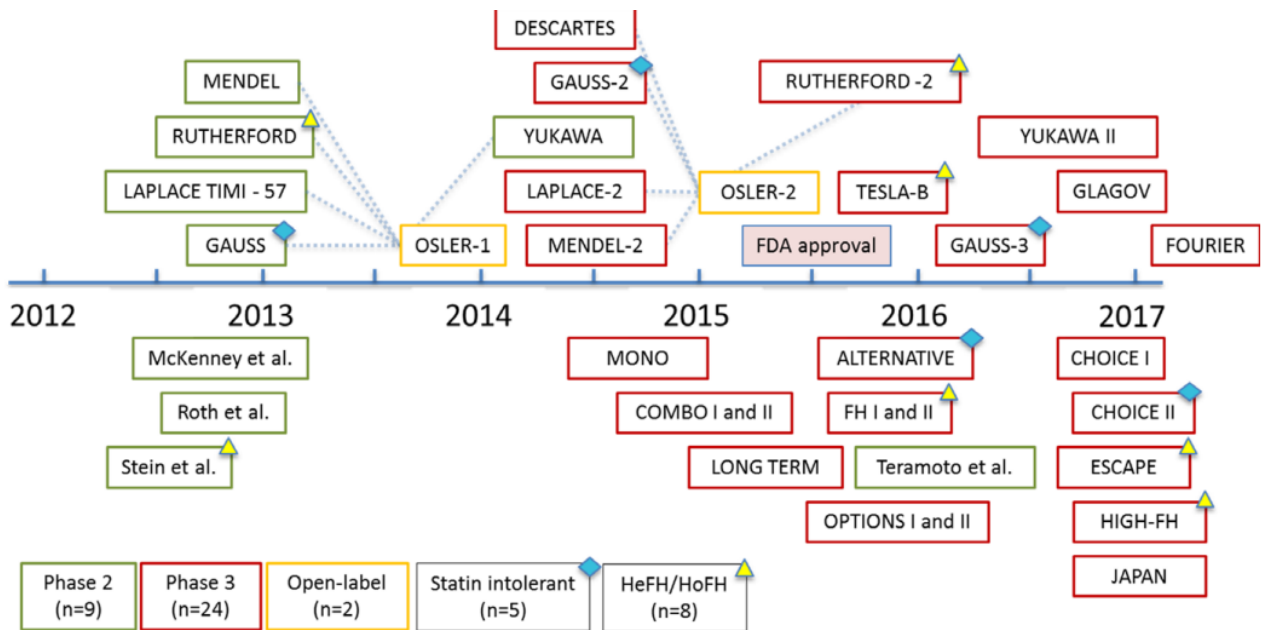
Oba ispitivanja (ODYSSEY OUTCOMES i FOURIER) podržala su ulogu inhibitora PCSK9 kao dodatnog terapijskog pristupa u liječenju dislipidemija, koja je i navedena u kliničkim smjernicama izdanim od strane ACC (engl. *American College of Cardiology*). (20)

Karatasakis i sur. proveli su sustavni pregled literature i metaanalizu 35 randomiziranih kontroliranih istraživanja o učinku inhibitora PCSK9 na kliničke ishode u bolesnika s hiperkolesterolemijom. Analizirano je 35 studija koje su uključivale 45 539 pacijenata.

Alirokumab je korišten u 18 studija, a evolokumab u 17 studija. Prosječno trajanje liječenja do trenutka izvještavanja iznosilo je 85,5 tjedana. Srednja dob ispitanika je bila 61,0+/-2,8 godina, 67,6% ispitanika bili su muškarci, a srednja početna vrijednost LDL-C iznosila je 106,0+/- 22,3 mg/dL (2,7+/-0,6 mmol/L). Većina ispitanika studije (91,8%) bila je na terapiji statinima.

Glavni rezultati ove meta-analize pokazali su da je liječenje inhibitorima PCSK9, u usporedbi s liječenjem bez PCSK9 inhibitora povezano sa: statistički značajnom redukcijom infarkta miokarda, moždanog udara i koronarne revaskularizacije, ali nije statistički značajno povezano sa smrtnošću od svih uzroka, neurokognitivnim nuspojavama, pogoršanjem postojećeg dijabetes melitusa, porastom kreatin kinaze, mijalgijom, porastom alanin ili aspartat aminotransferaze ili ozbiljnim nuspojavama povezanim s liječenjem. Uz to pokazano je da je

liječenje PCSK9 inhibitorima povezano sa značajnim smanjenjem razine LDL-C te konzistentnim i povoljnim promjenama u frakcijama lipida. (8)



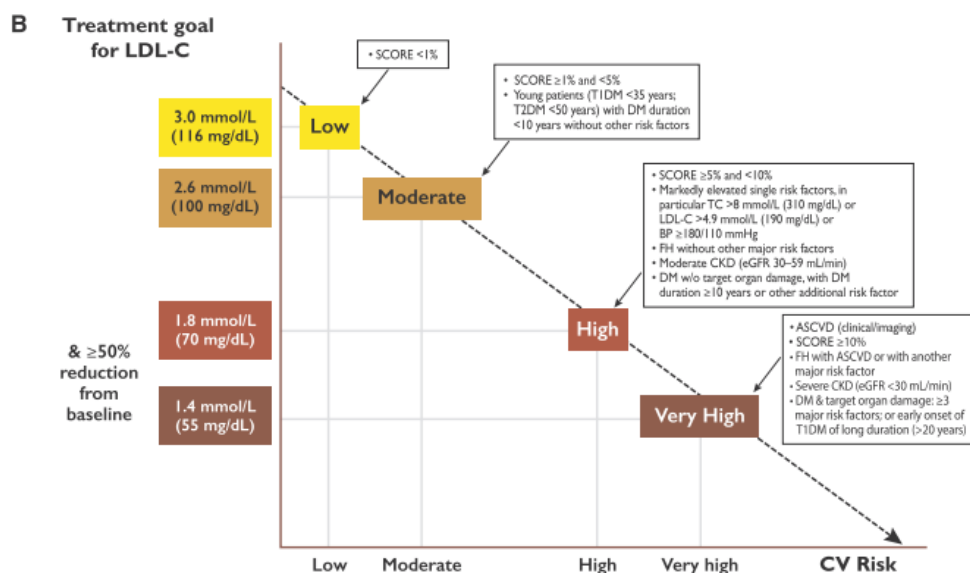
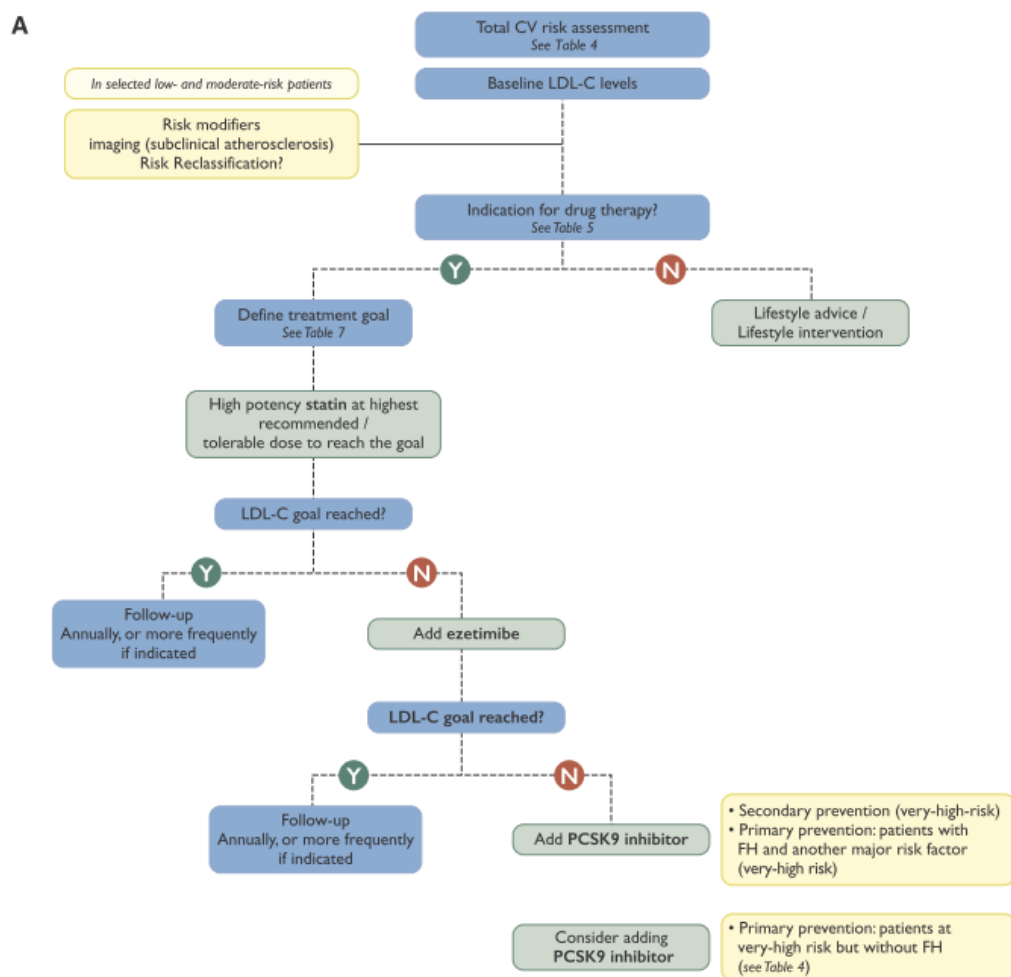
Slika 4. Vremenski raspon randomiziranih kontroliranih ispitivanja alirokumaba i evolokumaba. Preuzeto iz literature (8)

8. PCSK9 INHIBITORI I SMJERNICE ZA LIJEČENJE HIPERLIPIDEMIJA

Iako se ciljne vrijednosti LDL-C mogu postići monoterapijom u određenog broja bolesnika, značajan dio pacijenata s visokim rizikom ili s vrlo visokim razinama LDL-C treba dodatnu terapijsku opciju. U takvim slučajevima kombinirana terapija je razuman izbor. U bolesnika s vrlo visokim rizikom i s trajno visokim rizikom unatoč tome što primaju maksimalno podnošljivu dozu statina, preporučuje se kombinacija s ezetimibom. Ako unatoč tome još uvijek nisu postignuti ciljevi, preporučuje se dodavanje inhibitora PCSK9 (41)

Tablica 2. Očekivana klinička korist terapije za snižavanje LDL-C. Tablica napravljena prema (41)

Terapija	Prosječno sniženje LDL-C
umjereno intenzivna doza statina	30%
visoko intenzivna doza statina	50%
visoko intenzivna doza statina + ezetimib	65%
inhibitor PCSK9	60%
inhibitor PCSK9 + visoko intenzivna doza statina	75%
inhibitor PCSK9 + visoko intenzivna doza statina + ezetimib	85%



Slika 5. Ciljevi i algoritam liječenja za snižavanje vrijednosti LDL-C određeni prema riziku od kardiovaskularnih bolesti. (A) Algoritam liječenja za farmakološko snižavanje LDL-C. (B) Ciljne vrijednosti LDL-C po kategorijama ukupnog rizika od kardiovaskularnih bolesti. Slika preuzeta iz literature (41)

9. ZAKLJUČAK

- PCSK9 inhibitori najnovija su i izrazito efikasna terapijska opcija u liječenju hiperlipidemija.
- Od otkrića uloge serinske proteaze PCSK9 pa do danas, identificirano je nekoliko mehanizama kojim bi se mogla inhibirati funkcija tog proteina, a za sada su se kao najbolji i najučinkovitiji mehanizam inhibicije pokazala monoklonalna antitijela.
- Trenutno su u Hrvatskoj i svijetu odobrena 2 monoklonalna antitijela, alirokumab i evolokumab.
- Alirokumab i evolokumab pokazali su se kao izvrsna terapija kod bolesnika koji ne postižu ciljne vrijedosti LDL-C unatoč liječenju.
- Kada se dodaju visoko intenzivnoj terapiji statinima u kombinaciji s ezetimibom, PCSK9 monoklonalna antitijela mogu sniziti vrijednost LDL-C za čak 85%.
- Brojne studije pokazale su da primjena PCSK9 inhibitora statistički značajno smanjenjuje rizik od infarkta miokarda, moždanog udara i koronarne revaskularizacije.
- Važno obilježje ovih lijekova je njihova jednostavna primjena uz raspored doziranja jednom u dva tjedna ili jednom mjesečno uz rijetke nuspojave.
- Uz monoklonalna antitijela, kao još jedna terapijska opcija odobren je i lijek inklisiran, mala interferirajuća RNA molekula.
- Najnovije smjernice za liječenje hiperlipidemija uvrstile su PCSK9 inhibitore u svoje algoritme. Kod bolesnika s visokim i vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom koji unatoč promjeni životnih navika i terapiji maksimalno podnošljivom dozom statina u kombinaciji s ezetimibom ne uspijevaju postići ciljne vrijednosti LDL-C, potrebno je razmotriti uvođenje PCSK9 inhibitora.

10. ZAHVALE

Posebno zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Martina Lovrić Benčić koja je svojom ljubaznošću, savjetima i stručnošću uvelike pomogla u stvaranju ovoga diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima Višnji i Zoranu, bratu Jakovu, baki Iki te djedu Jakovu na bezuvjetnoj podršci, ljubavi i strpljenju koje su mi pružali tijekom svih 6. godina studija. Hvala baki Iki i djedu Jakovu što su uvijek vjerovali u mene i nakon svakog ispita nestrpljivo čekali moj poziv. Hvala mami Višnji i tati Zoranu koji su me naučili pravim životnim vrijednosti, te su mi uvijek znali dati najbolji savjet i pronaći prave riječi u pravom trenutku. Hvala bratu Jakovu s kojim sam proveo sate i sate učenja i koji mi je tijekom studija bio najveća podrška. Hvala Ines koja je sa mnom prolazila i proživljavala svaki ispit kao da ga ona polaže, počevši od prvog pa do zadnjeg dana studija. Hvala Vam svima što ste uvijek vjerovali u mene i veselili se mojim uspjesima.

Zahvaljujem svim svojim prijateljima koji su bili tu i s kojima sam proveo prekrasnih 6. godina studija.

11. LITERATURA:

1. Aggarwal M, Aggarwal B, Rao J. Integrative Medicine for Cardiovascular Disease and Prevention. *Med Clin North Am.* 2017 Sep;101(5):895-923. doi: 10.1016/j.mcna.2017.04.007. PMID: 28802470.
2. Bułdak Ł, Marek B, Kajdaniuk D, Urbanek A, Janyga S, Bołdys A, Basiak M, Maligłówa M, Okopień B. Endocrine diseases as causes of secondary hyperlipidemia. *Endokrynol Pol.* 2019;70(6):511-519. doi: 10.5603/EP.a2019.0041. PMID: 31891414
3. El-Tantawy WH, Temraz A. Natural products for controlling hyperlipidemia: review. *Arch Physiol Biochem.* 2019 May;125(2):128-135. doi: 10.1080/13813455.2018.1441315. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29457523.
4. Stewart J, McCallin T, Martinez J, Chacko S, Yusuf S. Hyperlipidemia. *Pediatr Rev.* 2020 Aug;41(8):393-402. doi: 10.1542/pir.2019-0053. PMID: 32737252.
5. Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. *Am J Manag Care.* 2017 Jun;23(9 Suppl):S139-S148. PMID: 28978219.
6. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP. The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jul 17;72(3):314-329. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.054. Epub 2018 Jul 9. PMID: 30012326.
7. Kasichayanula S, Grover A, Emery MG, Gibbs MA, Somaratne R, Wasserman SM, Gibbs JP. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab, a PCSK9 Inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2018 Jul;57(7):769-779. doi: 10.1007/s40262-017-0620-7. PMID: 29353350; PMCID: PMC5999140.
8. Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, Rangan BV, Roesle MK, Knickelbine T, Miedema MD, Khalili H, Ahmad Z, Abdullah S, Banerjee S, Brilakis ES. Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2017 Dec 9;6(12):e006910. doi: 10.1161/JAHA.117.006910. PMID: 29223954; PMCID: PMC5779013.
9. Hirota T, Fujita Y, Ieiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020 Sep;16(9):809-822. doi: 10.1080/17425255.2020.1801634. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32729746.
10. Strilchuk L, Tocci G, Fogacci F, Cicero AFG. An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2020 Apr;21(5):531-539. doi: 10.1080/14656566.2020.1714028. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32036729.

11. Katzmann JL, Gouni-Berthold I, Laufs U. PCSK9 Inhibition: Insights From Clinical Trials and Future Prospects. *Front Physiol.* 2020 Nov 16;11:595819. doi: 10.3389/fphys.2020.595819. PMID: 33304274; PMCID: PMC7701092.
12. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RP, Turner T, Visseren FL, Wijngaard P, Wright RS, Kastelein JJ. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2017 Apr 13;376(15):1430-1440. doi: 10.1056/NEJMoa1615758. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28306389.
13. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, Hovingh GK. The PCSK9 decade. *J Lipid Res.* 2012 Dec;53(12):2515-24. doi: 10.1194/jlr.R026658. Epub 2012 Jul 17. PMID: 22811413; PMCID: PMC3494258.
14. Stein EA, Swergold GD. Potential of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 based therapeutics. *Curr Atheroscler Rep.* 2013 Mar;15(3):310. doi: 10.1007/s11883-013-0310-3. PMID: 23371064.
15. Gouni-Berthold I, Berthold HK. PCSK9 antibodies for the treatment of hypercholesterolemia. *Nutrients.* 2014 Dec 1;6(12):5517-33. doi: 10.3390/nu6125517. PMID: 25470376; PMCID: PMC4276981.
16. Catapano AL, Pirillo A, Norata GD. New Pharmacological Approaches to Target PCSK9. *Curr Atheroscler Rep.* 2020 Jun 3;22(7):24. doi: 10.1007/s11883-020-00847-7. PMID: 32495301.
17. Sabatine MS. PCSK9 inhibitors: clinical evidence and implementation. *Nat Rev Cardiol.* 2019 Mar;16(3):155-165. doi: 10.1038/s41569-018-0107-8. PMID: 30420622.
18. Adorni MP, Zimetti F, Lupo MG, Ruscica M, Ferri N. Naturally Occurring PCSK9 Inhibitors. *Nutrients.* 2020 May 16;12(5):1440. doi: 10.3390/nu12051440. PMID: 32429343; PMCID: PMC7284437.
19. Gallego-Colon E, Daum A, Yosefy C. Statins and PCSK9 inhibitors: A new lipid-lowering therapy. *Eur J Pharmacol.* 2020 Jul 5;878:173114. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173114. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32302598.
20. Barale C, Melchionda E, Morotti A, Russo I. PCSK9 Biology and Its Role in Atherothrombosis. *Int J Mol Sci.* 2021 May 30;22(11):5880. doi: 10.3390/ijms22115880. PMID: 34070931; PMCID: PMC8198903.
21. Taylor BA, Thompson PD. Statins and Their Effect on PCSK9-Impact and Clinical Relevance. *Curr Atheroscler Rep.* 2016 Aug;18(8):46. doi: 10.1007/s11883-016-0604-3. PMID: 27315084.
22. Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol.* 2017 Feb 26;9(2):76-91. doi: 10.4330/wjc.v9.i2.76. PMID: 28289523; PMCID: PMC5329749.
23. Nishikido T, Ray KK. Inclisiran for the treatment of dyslipidemia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018 Mar;27(3):287-294. doi: 10.1080/13543784.2018.1442435. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29451410.

24. Hardy J, Niman S, Pereira E, Lewis T, Reid J, Choksi R, Goldfaden RF. A Critical Review of the Efficacy and Safety of Inclisiran. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021 Nov;21(6):629-642. doi: 10.1007/s40256-021-00477-7. Epub 2021 May 6. PMID: 33954930.)
25. Ruotsalainen AK, Mäkinen P, Ylä-Herttua S. Novel RNAi-Based Therapies for Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2021 Jun 19;23(8):45. doi: 10.1007/s11883-021-00938-z. PMID: 34146172; PMCID: PMC8214045.
26. Della Badia LA, Elshourbagy NA, Mousa SA. Targeting PCSK9 as a promising new mechanism for lowering low-density lipoprotein cholesterol. *Pharmacol Ther*. 2016 Aug;164:183-94. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.04.011. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27133571.
27. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res*. 2014 Mar 14;114(6):1022-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301621. PMID: 24625727.
28. Bococizumab Overview - Creative Biolabs [Internet]. [Pristupljeno 01.06.2022] Dostupno na: <https://www.creativebiolabs.net/bococizumab-overview.htm>
29. German CA, Shapiro MD. Small Interfering RNA Therapeutic Inclisiran: A New Approach to Targeting PCSK9. *BioDrugs*. 2020 Feb;34(1):1-9. doi: 10.1007/s40259-019-00399-6. PMID: 31782112.
30. Pasta A, Cremonini AL, Pisciotta L, Buscaglia A, Porto I, Barra F, Ferrero S, Brunelli C, Rosa GM. PCSK9 inhibitors for treating hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Feb;21(3):353-363. doi: 10.1080/14656566.2019.1702970. Epub 2020 Jan 1. PMID: 31893957.
31. Praluent, INN-alirokumab, Sažetak opisa svojstava lijeka. [Internet]. [pristupljeno 04.02.2022.] Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information_hr.pdf
32. Lunven C, Paehler T, Poitiers F, Brunet A, Rey J, Hanotin C, Sasiela WJ. A randomized study of the relative pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of alirocumab, a fully human monoclonal antibody to PCSK9, after single subcutaneous administration at three different injection sites in healthy subjects. *Cardiovasc Ther*. 2014 Dec;32(6):297-301. doi: 10.1111/1755-5922.12093. PMID: 25256660; PMCID: PMC4262094.
33. Repatha, INN-evolocumab, Sažetak opisa svojstava lijeka. [Internet]. [pristupljeno 04.02.2022.] Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/repatha-epar-product-information_hr.pdf
34. Tomlinson B, Hu M, Zhang Y, Chan P, Liu ZM. Alirocumab for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 May;17(5):633-643. doi: 10.1080/14712598.2017.1305354. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28277798.
35. Stroes ESG, Stiekema LCA, Rosenson RS. PCSK9 inhibitors: Pharmacology, adverse effects, and use. U: UpToDate, Freeman MW, Parikh N ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [Pristupljeno 7.2.2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/pcsk9-inhibitors-pharmacology-adverse-effects-and-use>
36. Iqbal Z, Dhage S, Mohamad JB, Abdel-Razik A, Donn R, Malik R, Ho JH, Liu Y, Adam S, Isa B, Stefanutti C, Soran H. Efficacy and safety of PCSK9 monoclonal antibodies. *Expert Opin Drug*

- Saf. 2019 Dec;18(12):1191-1201. doi: 10.1080/14740338.2019.1681395. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31623472.
37. Pokhrel B, Yuet WC, Levine SN. PCSK9 Inhibitors. [Updated 2022 May 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. [Pristupljeno 6.6.2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448100/>
 38. Steffens D, Bramlage P, Scheeff C, Kasner M, Hassanein A, Friebe J, Rauch-Kröhnert U. PCSK9 inhibitors and cardiovascular outcomes. *Expert Opin Biol Ther.* 2020 Jan;20(1):35-47. doi: 10.1080/14712598.2020.1677604. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31593483.
 39. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Scott R, Sever PS, Pedersen TR. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J.* 2016 Mar;173:94-101. doi: 10.1016/j.ahj.2015.11.015. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26920601.)
 40. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30403574.
 41. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019 Nov;290:140-205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014. Epub 2019 Aug 31. Erratum in: *Atherosclerosis.* 2020 Jan;292:160-162. Erratum in: *Atherosclerosis.* 2020 Feb;294:80-82. PMID: 31591002

12. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Mihovil Santini

Datum rođenja: 3.6.1997.

Mjesto rođenja: Zadar

e-mail: 023miho@gmail.com

OBRAZOVANJE

2016.-2022. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2012.-2016. Gimnazija Jurja Barakovića-Zadar

2004.-2012. Osnovna škola Smiljevac - Zadar

NAGRADE

2020./2021. Dekanova nagrada za najboljeg studenta pete godine studija medicine

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI

Znanstvena aktivnost

Aktivno sam sudjelovao na studentskim kongresima OSCON 2022 i CROSS 17 kao prvi autor sažetaka dvaju prikaza slučajeva kardiološke tematike.

Aktivno sam sudjelovao na 8. hrvatskom kongresu o debljini kao prvi autor preglednog rada te kao koautor sažetka studije kardiološke tematike.

Koautor sam prikaza slučaja kardiološke tematike izloženog na XIII. Kongresu DNOOM.

Sportska aktivnost

Aktivno sam se tijekom osnovne i srednje škole bavio vaterpolom te sam 2009. godine s kadetima VK Zadra osvojio "B" prvenstvo Hrvatske dok sam sa seniorskom momčadi VK Zadra u sezoni 2013./2014. postao viceprvak 1.B hrvatske vaterpolo lige.

2021./2022. sam s vaterpolo momčadi Medicinskog fakulteta osvojio 3. mjesto na Sveučilišnom prvenstvu u vaterpolu.

Demonstrature

2021./2022. demonstrator na Klinici za internu medicinu, klinička propedeutika

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno korištenje engleskog jezika u govoru i pisanju

Osnovno korištenje talijanskog jezika u govoru i pisanju