proLékaře.cz | 24.9.2026

trochu stranou subjektivní představu, že pacienti nebudou chtít „kvůli cholesterolu" aplikovat injekce: opak byl pravdou a za použití aplikátoru jsou pacienti s autoaplikací více než spokojeni). Pacienti tolerují alirokumab (75 mg nebo 150 mg 1krát za dva týdny, subkutánní injekce 1 ml v předplněné stříkačce/aplikátoru – obr. 3) velmi dobře, nežádoucí účinky prakticky nejsou. V bezpečnostní laboratoři, pokud jde o vynikající hypolipidemický účinek, musím slevit ze subjektivního pohledu a odkázat na oficiální publikovaná data, protože studie jsou zaslepené.

Alirokumab a jeho bezpečnost a účinnost byly a jsou ověřovány v rozsáhlém programu ODYSSEY. Praluent® byl nejdříve ověřován ve studiích na zvířatech, posléze na zdravých dobrovolnících a finálně samozřejmě u indikovaných nemocných.

Nechci čtenáře unavovat podrobným výčtem studií s jejich přesnými výsledky, proto jen pro přehled uvedu, že alirokumab byl ověřován ve studiích:

Obr. 3. Předplněné stříkačky, aplikátory pro autoinjekce pro PRALUENT® alirokumab

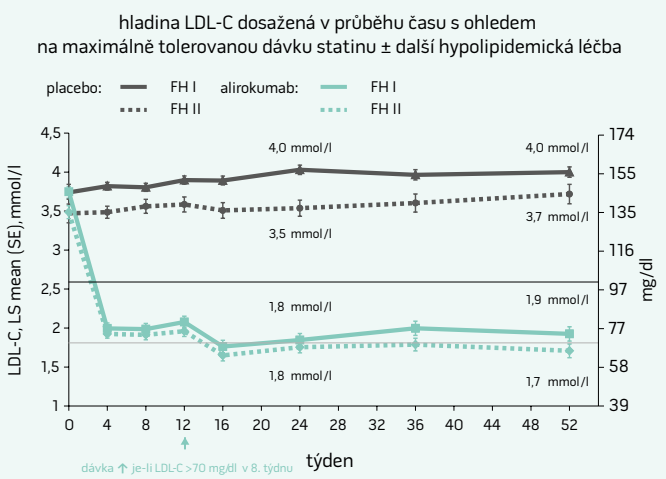
- u nemocných s familiární hypercholesterolemií (FH), studie Odyssey FH I, FH II a high FH
- u nemocných se statinovou intolerancí, Odyssey Alternative
- v monoterapii, Odyssey mono
- v kombinaci se statiny a ezetimibem, Odyssey Opitions I a II, Odyssey Combo I a II
- v dlouhodobé studii, Odyssey Long Term

V každém případě jsou výsledky až neuvěřitelně konzistentní, samozřejmě, s jistou variabilitou odpovídající studované populaci, ale rozhodně jednoznačné. Koncentrace LDL-C se snižuje o 50 až > 60 %, hladina apoB klesá o 40–50 %, koncentrace nonHDL-C se snižuje o zhruba 50 %. K pozitivním změnám dochází i u parametrů, které nejsou primárním cílem léčby alirokumabem, u HDL-C a triglyceridů.

Při hodnocení výsledků je třeba uvést jednu důležitou metodologickou poznámku. Při interpretaci výsledku je vždy třeba uvést, zda konečnou hodnotu porovnáváme s hodnotou vstupní, nebo se jedná o srovnání placebo vs aktivní léčba na konci studie (častým jevem je totiž vzestup hodnot po placebu, a tím pádem optickému zvýraznění výsledku).

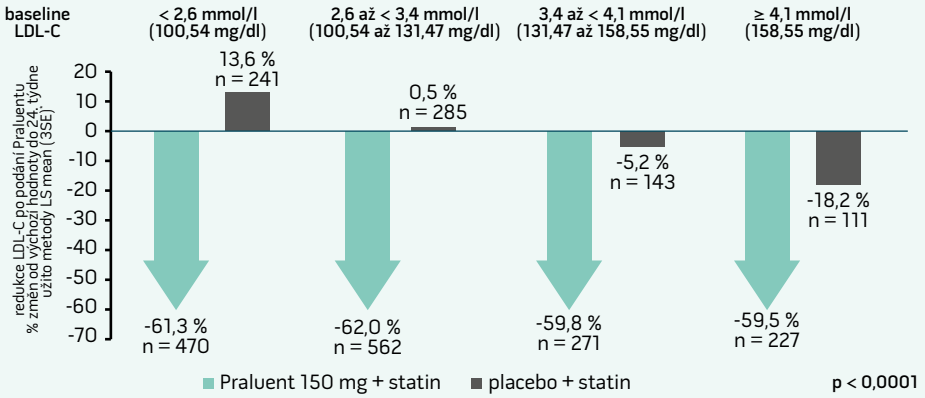
Jiným pohledem na účinnost inhibitorů PCSK9 je zhodnocení procenta nemocných, kteří dosahují cílových hodnot LDL-C. Opět samozřejmě záleží na charakteristice sledované skupiny a také na tom, jakou cílovou hodnotu jsme stanovili na počátku studie. V každém případě ale léčba alirokumabem vedla k výraznému nárůstu nemocných, kteří cíle LDL-C dosáhli. Cílové hodnoty dosahovalo nejčastěji okolo 70 % nemocných (se širším rozmezím od 40 do 80 %). Protože jsou, jak je uvedeno, výsledky studií velmi homogenní, dovolím si pro ilustraci uvést výsledky několika studií (graf 1–3). Graf 1 demonstruje velmi průkazný pokles LDL-C o více než 60 % ve studii Odyssey long

Graf 1. Po Praluentu se LDL-C snižuje rychle a setrvale

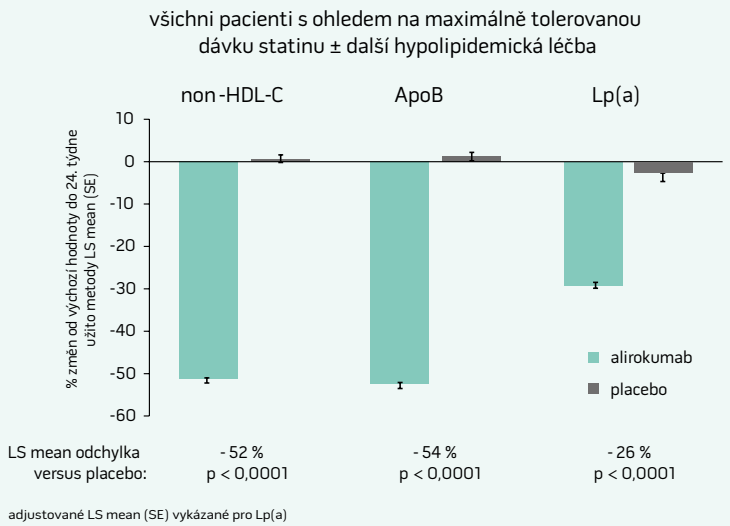


proLékaře.cz | 24.9.2026

Graf 2. Snížení LDL-C podle výchozí koncentrace LDL-C: ODYSSEY LONG TERM



Graf 3. Ovlivnění lipidových parametrů Praluentem



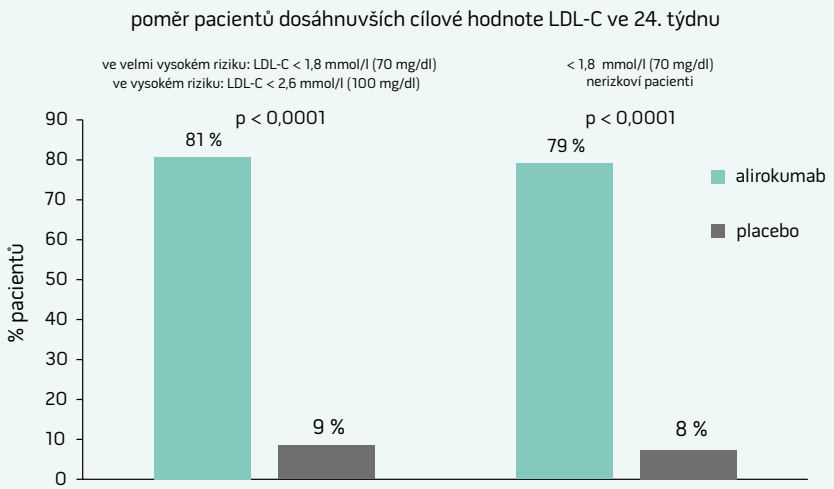
adjustované LS mean (SE) vykázané pro Lp(a)

term. Pokles LDL-C přitom není závislý na výchozí koncentraci LDL-C. Graf 2 potom ukazuje, že účinek alirokumabu nastupuje velmi rychle, plný účinek je patrný již po několika týdnech léčby. Účinek je potom setrvalý a nedochází k jeho zmenšení v čase. Graf 3 znázorňuje účinek alirokumabu na sekundární sledované lipidové parametry. Významný pokles non-HDL-C by bylo lze očekávat, podobně jako pokles koncentrace apolipoproteinu B. Poněkud překvapivým, ale o to pozitivnějším nálezem je snížení LP(a), který je, jak známo, samostatným rizikovým faktorem pro rozvoj KVO. Hladiny Lp(a) se dosud nedařilo žádným reálně používaným hypolipidemikem ovlivnit. Alirokumabem dosahovaný pokles Lp(a) ve většině studií zhruba o 30 % může mít z preventivně kardiologického hlediska skutečně velký význam. Ten by mohl být ještě více vyjádřen třeba u nemocných s familiární hypercholesterolemií, u kterých bude Praluent® jistě často indikován. Právě u těchto nemocných se zvýšeným koncentracím Lp(a) připisuje mimořádný nárůst KV-rizika. Bude proto mimořádně zajímavé sledovat klinický odraz snížení tohoto významného rizikového parametru.

Trochu odlišným pohledem na problematiku účinnosti hypolipidemik je dosahování cílových hodnot. I když sám jsem zastáncem principu „čím níže, tím lépe", alespoň pro LDL-C, nemohu přehlédnout výsledky, které znázorňuje graf 4. Převážná většina nemocných, kteří jsou léčeni alirokumabem přidaným k zavedené hypolipidemické léčbě dosahuje cílových hodnot LDL-C. Přitom je samozřejmě jasné, že do klinického sledování byli zařazeni vysoce riziková nemocní, kteří měli již vstupně výrazně zvýšené hodnoty LDL-C a dosažení cílových hodnot bylo standardní léčbou téměř nemožné.

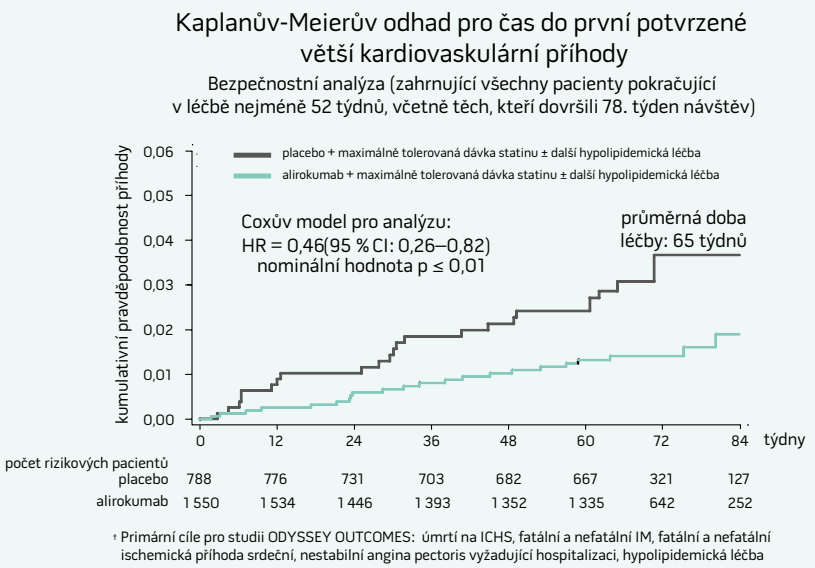
proLékaře.cz | 24.9.2026

Graf 4. Dosahování cílových hodnot LDL-C Praluentem



ITT-analýza – analýza podle původního léčebného záměru (intent-to-tret) **LLT** – hypolipidemická léčba (lipid-lowering therapy)

Graf 5. Pokles kardiovaskulárních příhod (data z bezpečnostní analýzy)



† Primární cíle pro studii ODYSSEY OUTCOMES: úmrtí na ICHS, fatální a nefatální IM, fatální a nefatální ischemická příhoda srdeční, nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci, hypolipidemická léčba

Bezpečnost a tolerance léčby alirokumabem

V současné době je stále trochu podceňovaná otázka tolerance a nežádoucích účinků. Ta se totiž velmi často pojí s tím, jak bude léčba pacienty užívána. A zejména v oblasti preventivní kardiologie (včetně léčby statiny, ale i antihypertenzivy) je kompliance a adherence k léčbě poměrně významným problémem.

Studie alirokumabem prokázaly skutečně mimořádně dobrou toleranci léčby nemocnými. Výskyt nežádoucích účinků je řídký, velmi podrobně byly v tomto směru sledovány skupiny nemocných, u kterých docházelo k velmi výraznému poklesu cholesterolu a ani u nich nebyly hlášeny žádné alarmující signály.

Ovlivnění KV-příhod po PCSK9-inhibitorech?

Všechny výše uvedené účinky na lipidový a lipoproteinový metabolizmus stejně jako dobrá tolerance nemocnými a praktická absence nežádoucích účinků jsou samozřejmě pozitivní. Na druhé straně je nepopiratelným faktem, že hladiny lipidů ovlivňujeme proto, abychom zlepšili prognózu našich nemocných. Mortalitně-morbiditní studie s inhibitory PCSK9 ještě probíhají. Výsledek

proLékaře.cz | 24.9.2026

studie Odyssey outcomes s alirokumabem, která ověří schopnost Praluentu® ovlivnit KV-morbiditu a mortalitu, bude k dispozici až v letech 2017–2018. Musíme tedy počkat. Na druhé straně nelze přehlédnout pozitivní výsledek analýzy bezpečnostních dat při léčbě alirokumabem, který byl v letošním roce publikován v New England Joural of Medicine. Již roční léčba alirokumabem vedla nejen k pozitivním změnám v lipidovém profilu, ale především k poklesu KV-rizika (KV-příhod) o 54 %! Jakkoliv nelze tento výsledek přeceňovat, nejde opravdu o data z morbiditně-mortalitní studie, je třeba uvést, že výsledky podporují hypotézu, že léčba alirokumabem se ubírá, z hlediska prevence KVO, správným směrem (graf 5).

Pro koho je Praluent?

V současné době jsou inhibitory PCSK9 indikovány především u nemocných s těžkou hyperchoelsterolemií, jejímž typickým představitelem bude především familiární hypercholesterolemie, u nemocných se statinovou intolerancí a u pacientů v nejvyšším KV-riziku, kteří při maximální dostupné léčbě nedosáhnou cílových hodnot.

Podívejme se na tyto skupiny trochu podrobněji.

Familiární hypercholesterolemie (FH) je autosomálně dominantně přenášeným onemocněním. Je považována za receptorovou nemoc. Snadné pochopení molekulárního defektu, který je příčinou FH, nám usnadní obr. 1 a obr. 2. Typické projevy FH ukazuje obr. 4 a obr. 5.

LDL-receptor (LDL-R) je bílkovina, která je umístěna na povrchu buňky a v zásadě „vystupuje" z buněčné membrány. Má 4 domény, z nichž hlavní z hlediska funkce je doména vazebná. V ní dochází k vazbě LDL částice, při které hraje na straně partikule zásadní roli vazebné místo apolipoproteinu B-100 (apoB-100). LDL-R je vytvářen v endoplazmatickém retikulu, odkud je transportován do Golgiho komplexu a odsud posléze na povrch buňky. Typickou lokalizací LDL-R je oblast potažené jamky (coated pit), v níž dochází k vlastní interakci s LDL částicí. Komplex LDL-R + LDL částice je pak internalizován, zavzat do buňky, dále transportován v „potaženém váčku" a dále pak dochází, po působení lyzosomů a štěpení, k využití jednotlivých částí. Cholesterol je využit pro potřeby buňky. LDL-R jsou buď recyklovány a putují na povrch buňky, kde nadále standardně fungují, nebo jsou degradovány v lyzosomech. K degradaci LDL-R přispívá výše zmíněný enzym proprotein konvertáza subtilizin/kexin-9 (PCSK-9). Pokud se PCSK-9 naváže na LDL-R, ten je odbourán v lyzosomu a nerecirkuluje na povrch buňky. V důsledku toho pak dochází ke snížení počtu (a tedy i funkčnosti) LDL-R. V důsledku pak dochází k hromadění LDL v plazmě. Elevace LDL-C pak dává vznik aterosklerotickým lézím a je příčinou rozvoje aterosklerózy a KVO.

Nejčastější příčinou FH je chybění/snížení počtu poruch a funkce LDL- receptorů. Druhou možností pro rozvoj FH je defekt apolipoproteinu B (FDB-100). Třetí možností je potom zvýšená funkce enzymu PCSK9. Klinický obraz je u všech poruch obdobný, ne-li totožný.

Jak častá je FH v populaci?

FH jako autozomálně dominantě přenášené onemocnění se samozřejmě vyskytuje ve 2 formách. Homozygotní a heterozygotní. Homozygoté FH jsou raritní a jejich frekvence v obecné populaci je zhruba 1 : 1 000 000 (v současné době některé nové studie uvádějí výskyt vyšší 1 : 200 000), výskyt heterozygotů byl po dlouhá léta uváděn 1 : 500, i toto číslo je však v současné době korigováno a uvádí se častěji 1 : 200. To znamená, že v praxi většina lékařů nepotká homozygota FH, na druhé straně „běžně" budou v „kartotéce" praktického lékaře 4–10 pacientů s heterozygotní FH, které je potřeba správně a včas identifikovat a léčit.

Nejzávažnější klinickou manifestací FH je ICHS. V době „před statiny" byla mortalita nemocných s FH ve věku 20–40 let 100násobně vyšší než u „normální" populace! ICHS se objevuje u homozygotů již v prvních dekádách a pacienti umírají (pokud nejsou léčeni hypolipidemicky, ale především včasnou revaskularizací a stále častěji

Obr. 4. Šlachové xantomy u FH (foto archiv autora)

Obr. 5. Arcus lipoides a xanthelasma palpebrae u FH (foto archiv autora)

proLékaře.cz | 24.9.2026

též transplantací srdce) do 30 let věku. Jen pro zajímavost bych si dovolil podotknout, že první transplantace srdce byla prof. Barnardem provedena v Kapském Městě právě u nemocného s FH. U heterozygotů je průběh závažnější u mužů, polovina jich umírá na ICHS do 60 let, zatímco žen „pouze" 15 %. U žen dochází k manifestaci ICHS cca o 9 let dříve než u mužů. K manifestaci ICHS dochází u mužů ve věku 42–46 let, u žen je tomu ve věku 51–52 let. Je zajímavé, že pacienti, zejména homozygoti mají horší prognózu, pokud mají „receptor negativní" mutaci ve srovnání s nositeli mutace „receptor defektní". Prognózu zhoršuje především kouření cigaret a někdy hypertenze. Pokud jde o lokalizaci aterosklerotických změn, u FH je častější postižení kmene levé koronární arterie a „triple vesel disease".

O významu FH, resp. o významu účinné farmakoterapie svědčí fakt, že výše uvedená 100násobně zvýšená mortalita u skupiny nemocných ve věku 20–40 let se dramaticky snížila po zavedení léčby statiny.

Typický laboratorní nález u FH

Typickým laboratorním nálezem při FH je **izolované** zvýšení hladiny cholesterolu v plazmě při normální nebo jen hraničně zvýšené koncentraci TG. Cholesterol se pohybuje u dospělých heterozygotů v průměrných hodnotách 7–10mmol/l, výjimkou však není ani nález cholesterolu 15mmol/l nebo vyšší! Hladiny choelsterolu u homozygotů se obvykle pohybují v rozmezí 15–30mmol/l.

Diagnostická kritéria FH

Pro diagnostiku FH bylo vytvořeno několik skórovacích systémů. Známý je systém ze Spojeného Království: Simon Broom a kritéria MEDPED z USA. Podle našeho názoru nejpropracovanější kritéria představují tzv „Dutch Lipid Clinic Network" kritéria.

I když kritéria jsou důležitá a z hlediska exaktní diagnostiky ve specializované poradně nezbytná, pro vyhledávání nemocných v každodenní praxi považuji za velmi důležité zásadní ocenění zásadních lipidových kritérií.

Určitě si zaslouží komplexnější vyšetření každý nemocný s celkovým cholesterolem nad 7,5 (určitě 8) mmol/l nebo LDL-C nad 5,5 (určitě 6) mmol/l. Je to obrovské zjednodušení, které si jistě zaslouží kritiku (které se vůbec nebudu bránit, je oprávněná). Na druhé straně, pokud by se všichni nemocní s TC nad 8mmol/l či LDL-C nad 6mmol/l dostali do péče specializované „lipidové ambulance či kliniky", myslím, že by bylo ve vyhledávání FH z poloviny vyhráno. Rodinní příslušníci, kteří třeba nedosahují těchto hodnot, by byli tak jako tak posléze pozváni k vyšetření, stejně jako děti a adolescenti.

Statinová intolerance

Za intoleranci statinů v užším slova smyslu považujeme přítomnost svalových obtíží nebo dalších nežádoucích příznaků (nebo laboratorních abnormalit) spojených s terapií statiny, které vedou k jejímu vysazení nebo znemožňují titraci léčby k dávce dostatečné k dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu V širším smyslu se jedná o více možných nežádoucích účinků – diabetogenní riziko, obavy z demence apod.

O diagnostice, výpočtech KV-rizika a identifikaci nejrizikovějších nemocných je asi zbytečné se široce rozepisovat.

Závěr

V oblasti prevence KV-onemocnění hraje léčba hyperlipoproteinemií zásadní roli. Nová skupina hypolipidemik, která právě vstupuje do klinického používání, tzv. inhibitory PCSK9, mají podle výsledků výzkumu i dosud provedených studií velkou budoucnost. V předloženém sdělení jsou shrnuty některé základní poznatky o alirokumabu, který byl jako Praluent® schválen ke klinickému užívání v EU, samozřejmě včetně České republiky. Zatím je možno uvést schválení alirokumabu Evropskou lékovou agenturou. Podle té je Praluent® schválen pro dospělé nemocné s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární i nefamiliární) nebo se smíšenou DLP jako přidání k dietě:

- v kombinaci se statiny nebo statiny a dalšími hypolipidemiky u nemocných, kteří nedosahují cíle LDL-C při maximální tolerované dávce statinu nebo
- v monoterapii či v kombinaci s další hypolipidemickou terapií u nemocných, kteří netolerují statiny, nebo jsou u nich statiny kontraindikovány

Literatura

1. Češka R et al. Familiární hypercholesterolemie. TRITON: Praha 2015. ISBN 978–80–7387–843–6.
2. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS et al. Integrated Guidance on the Care of Familial Hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. Int J Cardiol 2014; 171 (3): 309–325.
3. Reiner Z, Catapano AL, De BG et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32(14): 1769–1818.
4. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society.Eur Heart J 2013; 34(45): 3478–3490.
5. Robinson JG, Farnier M, Krempf M. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. N Engl J Med 2015; 372(16): 1489–1499.
6. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: Design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. J Clin Lipidol 2014; 8(6): 554–561.
7. Lunven C, Paehler T, Poitiers F et al. 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; 32(6): 297–301.
8. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. Am Heart J 2015; 169(6): 906–915.

proLékaře.cz | 24.9.2026

9. Cannon CP, Cariou B, Blom D et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. Eur Heart J 2015; 36(19): 1186–1194.

10. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015; 372(16): 1489–1499.

11. Bays H, Gaudet D, Weiss R et al. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(8): 3140–3148.

12. Bays H, Farnier M, Gaudet D et al. Efficacy and safety of combining alirocumab with atorvastatin or rosuvastatin versus statin intensification or adding ezetimibe in high cardiovascular risk patients: ODYSSEY OPTIONS I and II [abstract]. Circulation 2015; 130(23): 2118–2119.

13. Roth E, Rader DJ, Moriarty P. Phase 3 randomized trial evaluating alirocumab every four weeks dosing as add-on to statin or as monotherapy: ODYSSEY CHOICE I [abstract no. 0254]. In: 17th International Symposium on Atherosclerosis. 2015.

14. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized phase 3 trial. Int J Cardiol 2014; 176(1): 55–61.

15. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP et al. ODYSSEY ALTERNATIVE: efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody, alirocumab, versus ezetimibe, in patients with statin intolerance as defined by a placebo run-in and statin rechallenge arm. Circulation 2014; 130(23): 2108–2109.

16. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: results of ODYSSEY FH I and FH II studies [abstract no. 2125]. In: European Society of Cardiology 2015.

17. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ. ODYSSEY HIGH FH: efficacy and safety of alirocumab in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolemia. Circulation 2014; 130(23): 2119.

18. Rosenson RS, Baker SK, JacobsonTA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. J Clin Lipidol 2014; 8(3 Suppl): S58–S71.

19. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J. 2015; 36(17):1012–1022.

20. Bruckert E, Hayem G, Dejager S et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther 2005; 19(6): 403–414.

21. Banach M, Rizzo M, Toth PP et al. Statin intolerance- an attempt at a unified definition. Position paper from an Internanational Lipid Expert Panel. Expert Opin Drug Saf 2015; 14(6): 935–955.

Lucie Votavová
✉ **votavova@interna-cz.eu**

ScreenProFH, z.s.
www.screenprofh.com

Doručeno do redakce 13. 1. 2016
Přijato po recenzi 29. 1. 2016

proLékaře.cz | 24.9.2026

Inhibítory PCSK9 v manažmente pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom – efektívna liečba na dosah

Ľubomíra Fábryová

Metabol KLINIK s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy
Špecializovaná lipidologická ambulancia, MED PED centrum, Bratislava

Abstrakt
Súčasné štandardy prevencie kardio-cerebrovaskulárnych ochorení zdôrazňujú dôležitosť dosahovania cieľových hodnôt pre LDL-cholesterol. Liečbou prvej línie, popri dodržiavaní režimových opatrení, v sekundárnej prevencii, ale aj primárnej prevencii, sú statíny so širokou škálou dôkazov. Napriek uvedenému statíny v klinickej praxi nedokážu splniť všetky ciele. Nie je preto divom, že v oblasti hypolipidemík stále dochádza k vývoju nových medikamentov. Najnovším prísľubom pre vysokorizikových pacientov (s vysokým alebo veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom, s homozygotnou alebo heterozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie, netolerujúcich statíny alebo vyššie dávky statínov) sú humánne monoklonálne protilátky proti PCSK 9 (proprotein konvertáza subtilizin/kexin typ 9). Výsledky klinických štúdií z rozsiahlych programov sú prelomové. Ich význam je porovnateľný s významom výsledkov štúdie 4S so simvastatínom, ktorá ako prvá v roku 1994 preukázala benefit statínov v sekundárnej prevencii. V blízkej budúcnosti budeme mať v klinickej praxi k dispozícii alirokumab (Praluent) a evolokumab (Repatha). Napriek všetkému entuziazmu si však budeme musieť počkať na výsledky dlhodobých štúdií zameraných na morbiditno-mortalitné endpointy (ODYSSEY-OUTCOMES a FOURIER).

Kľúčové slová: alirokumab – evolokumab – ODYSSEY – PCSK9-i – PROFICIO

PCSK9 inhibitors in the management of patients with high cardiovascular risk – effective treatment to reach

Abstract
First-line therapy in secondary prevention and also in primary prevention (in keeping with lifestyle management) are statins with wide range of evidence. The current standards for the prevention of cardio-cerebrovascular diseases emphasize the importance of achieving target levels for LDL-cholesterol. Despite everything statins in clinical practice can't meet all the goals. It is therefore no wonder that in the lipid-lowering agents still evolve new medication. The latest promise for high-risk patients (with high or very high cardiovascular risk, with homozygous or heterozygous familial hypercholesterolaemia, intolerant of statins or higher doses of statins) are human monoclonal antibodies against PCSK 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9). The results of clinical trials from large-scale programs are groundbreaking. Their importance is comparable to the results of 4S study with simvastatin, which was the first in 1994 demonstrated the benefit of statins in secondary prevention. In the near future we will have in clinical practice available alirocumab (Praluent) and evolocumab (Repatha). Despite all this enthusiasm, however, we have to wait for the results of long term studies with morbidity-mortality endpoints (ODYSSEY- OUTCOMES and FOURIER).

Key words: alirocumab – evolocumab – ODYSSEY – PCSK9-i – PROFICIO

proLékaře.cz | 24.9.2026

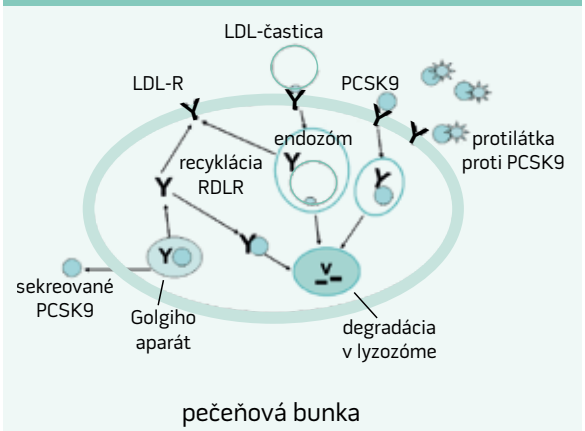
Úvod

Výsledky epidemiologických intervenčných štúdií jednoznačne dokázali, že zníženie LDL-cholesterolu (LDL-C) vedie k poklesu výskytu kardiovaskulárnych (KV) príhod, KV-mortality a dokonca aj celkovej mortality. Základom liečby dyslipidémií stále ostáva zmena životných návykov (diétne opatrenia, zvýšenie fyzickej aktivity, nefajčenie). Prvolíniovou liečbou sa stali statíny (inhibítory 3-HMG-CoA reduktázy), ktoré dramaticky zmenili terapeutické postupy, ale najmä prognózu, kvalitu a aj dĺžku života našich pacientov [1–4]. Klinická prax nám však ukazuje, že prevenciu aterosklerózy a kardio-cerebrovaskulárnych ochorení nemôžeme pri liečbe porúch metabolizmu lipidov zjednodušovať iba na podanie najvyššej dávky statínov (alebo najvyššej tolerovanej dávky statínov) [5].

Donedávna nám chýbali „tvrdé údaje", ktoré by potvrdzovali schopnosť nestatínových hypolipidemík pozitívne ovplyvniť výskyt KV-príhod s poklesom KV-rizika. Dnes máme k dispozícii výsledky výnimočnej štúdie IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). Výsledky potvrdili hypotézu a dôveru v logický priebeh, že ďalšie znižovanie LDL-C pri kombinačnej hypolipidemickej liečbe (statín s nestatínovým hypolipidemikom) vedie k ďalšiemu poklesu LDL-C s ďalším poklesom KV-rizika. Výsledky štúdie podporili LDL-hypotézu rozvoja aterosklerózy ako aj platnosť „čím nižšie, tým lepšie" [6].

Avšak v súčasnosti až tri štvrtiny vysokorizikových pacientov (napriek intenzifikovanej statínovej liečbe alebo kombinačnej liečbe statínu s nestatínovým hypolipidemikom) dostanú a zomrú na závažnú kardio-cerebrovaskulárnu príhodu aj vtedy, keď u nich dosiahneme požadované cieľové hodnoty pre LDL-C. Tento fakt bol pomenovaný ako reziduálne kardiovaskulárne riziko a predstavuje závažný problém v súčasnosti, nakoľko aj napriek modernej farmakoterapii je stále neúmerne vysoké [7,8].

Obr. Mechanizmus účinku PCSK9 a inhibície PCSK9



LDL-R – LDL receptor **PCSK 9** – proprotein konvertáza subtilizin/kexin typ 9

Z tohoto dôvodu sa neustále hľadajú ďalšie nové účinnejšie hypolipidemiká s možnosťou ďalej ovplyvniť hladiny LDL-C, či už v kombinačnej liečbe so statínom, nestatínovými hypolipidemikami alebo aj v monoterapii.

Vzhľadom na vyššie uvedené nie je divom, že v tejto oblasti stále dochádza k vývoju nových medikamentov. Najnovším prísľubom pre vysokorizikových pacientov (s vysokým alebo veľmi vysokým KV-rizikom, s homozygotnou alebo heterozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie (FH), pacientov netolerujúcich statíny alebo vyššie dávky statínov) sú humánne monoklonálne protilátky (mAbs) proti PCSK 9 (proprotein konvertáza subtilizin/kexin typ 9), nazývané aj inhibítory PCSK9 (PCSK9-i) [9,10].

V Európe aj v USA prešli registračnými konaniami liekových agentúr prvé dva inhibítory PCSK9: alirokumab (Praluent, Sanofi) i evolokumab (Repatha, Amgen).

Vzťah PCSK9 ku hladinám LDL-cholesterolu

Vzťah PCSK9 ku metabolizmu cholesterolu bol objavený na základe súhry viacerých náhod. Abidafel et al zistili, že mutácie PCSK9 zohrávajú dôležitú úlohu v ovplyvnení hladín LDL-C a následne aj v ovplyvnení KV-rizika [11].

Proteín PCSK9 je kódovaný génom PCSK9, v klinickej praxi rozoznávame 2 typy mutácií v tomto gene. Mutácie so zvýšenou aktivitou PCSK9 tzv. gain of function (GOF) mutácie spojené s vysokými hladinami LDL-C a mutácie so zníženou aktivitou PCSK9, tzv. loss of function (LOF). LOF mutácie sa vyskytujú asi v 1–3 % populácie a sú spojené s nízkymi plazmatickými koncentráciami LDL-C a nízkou incidenciou koronárnych príhod [11,12].

Pečeňové bunky syntetizujú solubilný zymogén, ktorý je po autokatalýze v endoplazmatickom retikule sekreovaný do plazmy ako funkčný PCSK9. PCSK9 sa viaže na EGF-A (epidermal growth factor-like repeat A) doménu LDL-receptora (LDL-R) na povrchu hepatocytu. Následne dochádza ku internalizácii komplexu LDL-častica/LDL-receptor/PCSK9 do pečeňovej bunky. V hepatocyte po disociácii LDL-častice, komplex LDL-R/PCSK9 vstupuje do lyzosómu, čo znemožní jeho recykláciu na povrch pečeňovej bunky. PCSK9 redukuje koncentráciu LDL-R na povrchu hepatocytov, to vedie k zníženému vychytávaniu LDL-častíc z plazmy, čím zohráva kritickú úlohu v regulácii plazmatických hladín LDL-C. V prípade zvýšenej aktivity PCSK9 dochádza k poklesu počtu LDL-R na povrchu pečeňovej bunky a ku nárastu LDL-C a naopak, pri zníženej koncentrácii PCSK9 je na povrchu pečeňovej bunky vyšší početLDL-R, čo vedie ku poklesu plazmatických hladín LDL-C obr. [13,14].

Genetické varianty mutácií PCSK9 viedli ku lepšiemu pochopeniu úlohy PCSK9 v regulácii hladín LDL-C. Práve toto zistenie v roku 2003 naštartovalo veľmi intenzívny výskum zameraný na prerušenie interakcie medzi PCSK9 a LDL-R s cieľom zvýšiť koncentráciu LDL-R na povrchu pečeňovej bunky a tak znížiť hladiny LDL-C [15,16].