Streszczenie

Wstęp

Powikłania miażdżycy takie jak zawał serca oraz udar mózgu stanowią pierwszą przyczynę zgonów na świecie. Wśród czynników ryzyka choroby, cholesterol LDL (LDL-C) stanowi jeden z ważniejszych modyfikowalnych celów terapii. Doustne leki hipolipemizujące (zwłaszcza statyny) potwierdziły swoją skuteczność nie tylko w zakresie zmniejszania stężenia LDL-C, ale również w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego (SN) i śmiertelności z przyczyn SN, co wiązane jest częściowo z ich wpływem na pozalipidowe czynniki ryzyka miażdżycy m. in. stan zapalny, parametry zakrzepowe, aktywność płytek krwi. Celem niniejszej pracy było określenie potencjalnych efektów plejotropowych leku hipolipemizującego (inklisiran) interferującego z aktywnością konwertazy probiałkowej typu 9 o aktywności subtylizyny/keksyny (PCSK9) wśród pacjentów z grupy co najmniej wysokiego ryzyka-sercowo naczyniowego z rozpoznaną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) lub bez.

Materiał i metody

Cel niniejszego badania został zrealizowany w oparciu o 3 prace, w tym jedną publikację poglądową (publikacja nr 1) dotyczącą pozawątrobowego występowania PCSK9 oraz pozalipidowych efektów działania białka, a także 2 publikacji oryginalnych, w których oceniano potencjalne efekty plejotropowe wynikające z modulacji działania PCSK9 przez inklisiran (publikacje nr 2 i 3). Do badania włączono 24 uczestników między 41 a 81 rokiem życia (ta sama populacja badana w publikacji nr 2 i 3). Grupę 1 stanowiło 10 uczestników wysokiego ryzyka sercowo - naczyniowego z rozpoznaną HeFH i bez wywiadu incydentu sercowo-naczyniowego, grupę 2 stanowiło 14 uczestników bardzo wysokiego ryzyka z wywiadem incydentu sercowo-naczyniowego. Efekty działania leku (w tym plejotropowe) oceniano przez pomiary we krwi uczestników, profilu lipidowego oraz subklinicznych markerów miażdżycy z grupy parametrów zapalnych tj. pentraksyna 3 (PTX3), interleukina 18 (IL-18) i CD40L (publikacja 2), a także parametrów zakrzepowych (tj. czynnik krzepnięcia VIII (FVIII), fibrynogen, inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1) i aktywności płytek krwi (tj. czynnik płytkowy 4 (PF-4), P-selektyna) (publikacja 3) na początku oraz po 3 miesiącach terapii inklisiranem.

Wyniki

Po 3 miesiącach obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego oraz LDL-C w obu grupach badanych. Ponadto odnotowano spadek stężenia subklinicznych markerów miażdżycy z grupy zapalnych w tym PTX3 oraz IL-18 w obu

grupach badanych. Spośród markerów zakrzepicy spadek stężenia dotyczył FVIII (w obu grupach badanych) a także fibrynogenu (w 2 grupie badanej), a wśród markerów aktywacji płytek jedynie PF-4 (w 2 grupie badanej). Nie obserwowano różnic istotnych statystycznie między grupami 1 i 2 w zakresie siły działania hipolipemizującego jak i plejotropowych.

Wnioski

Inklisiran jest skutecznym lekiem hipolipemizującym bez względu na etiologię i stopień zaawansowania miażdżycy. Ponadto wydaje się również korzystnie wpływać na pozalipidowe markery związane z patofizjologią choroby takie jak stan zapalny, parametry zakrzepowe, aktywność płytek krwi.

Słowa kluczowe:

inklisiran, PCSK9, miażdżyca, heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna