

Novinky v oblasti hypolipidemické léčby

Michal Vrablík, Richard Češka

Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn

Možnosti ovlivnit metabolismus plazmatických lipoproteinů a snížit tak riziko atherotrombotických komplikací se v posledních letech rozšiřují. Kromě vývoje zcela nových přístupů modifikujících hladiny aterogenních lipoproteinových částic získáváme nové farmakologické formy běžných hypolipidemik – nanopartikule obsahující statiny, fibráty v nanočásticích s vysokou biologickou dostupností. Zapomenuty nejsou ani pryskyřice působící příznivě na glukózovou homeostázu a doplňující vhodně terapii statinem. Pokračují testy účinnosti terapií cílících na metabolismus HDL částic. Ani pro inhibitory CETP nebo mimetika apolipoproteinu A1 zatím nemáme přesvědčivé důkazy. Zcela nové postupy zahrnující blokádu MTTP, inhibici PCSK9 nebo terapie využívající anti-sense technologie sbírají důkazy z klinických studií velmi rychle. Zatím víme o jejich příznivých účincích na hladiny aterogenních lipidů u nemocných s familiární hypercholesterolemií, ale přibývají data i z dalších patientských populací.

Klíčová slova: CETP inhibitory – dyslipidemie – ezetimib – fibráty – lomitapid – mipomersen – PCSK9 inhibitory – pryskyřice – statiny

News in lipid lowering treatment

Summary

Options for modification of lipoprotein metabolism and, thus, for reduction of atherothrombotic complication have widened over recent years. Apart from the development of novel approaches new pharmacological formulations of common lipid lowering drugs have been prepared- e.g. statin-containing nanoparticles, fibrate nanoparticles with a much higher bioavailability etc. Even the oldest lipid lowering agents – resins – have not been forgotten due to its once again discovered positive impact of these agents on glucose homeostasis while optimally complementing the action of statins. Clinical trials of therapies targeting HDL particle metabolism are being in progress despite we have not gathered any unambiguous evidence of positive effect of the CETP inhibitors or apoA1 mimetics on the progression of atherosclerosis. Brand new approaches in the treatment of dyslipidemia including MTTP and PCSK9 inhibition or therapies utilizing anti-sense technologies rapidly accumulate evidence from clinical studies. We have already learned about their lipid-modifying efficacy particularly in patients with familial hypercholesterolemia, however, data from other patients' populations can be expected quite soon.

Key words: CETP inhibitors – dyslipidemia – ezetimibe – fibrates – lomitapid – mipomersen – PCSK9 inhibitors – statins – resins

Úvod

Lipidy modifikující terapie přitahuje pozornost odborné veřejnosti již dlouho. Není divu – zájem o tuto tematiku podporují pravidelně nová pozorování příznivých i méně žádoucích vlivů strategií ovlivňování hladin sérových lipidů a lipoproteinů. Příliv nových informací a zejména fakt, že snížení koncentrací aterogenních lipoproteinů představuje nadále jedno z nejúčinnějších opatření v prevenci a léčbě atherotrombotických cévních příhod, zdůvodňují trvající zájem odborníků a přitahuje pozornost laické veřejnosti. V poslední době se oblast lipidologie dostává ještě více do popředí, protože po delší odmlce snad získáme nové možnosti ovlivnění lipidogramu s nadějí, že pomohou

zlepšit úspěchy léčby a prevenci oběhových onemocnění opět o několik procent výše. A protože novějších i zcela nových věcí nadále přibývá, shrneme poslední novinky a zajímavosti v následujícím textu.

Nefarmakologická opatření zůstávají na prvním místě

Hladiny krevních lipidů a lipoproteinů a s nimi samozřejmě i kardiovaskulární riziko podstatným způsobem ovlivňují režimová opatření. Změny diety modifikují metabolismus lipoproteinů různou měrou – největší změny vidáme v hladinách triglyceridů, zatímco koncentrace celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu bývají úpravou jídelníčku ovlivněny spíše méně, jak

Graf 1. Vliv různých dietních modifikací na hladiny sérových lipidů a BMI. Upraveno podle [1].

BMI – index tělesné hmotnosti/body mass index HDL – vysokodenzitní lipoprotein LDL – nízkodenzitní lipoprotein TG – triacylglyceroly

Tab. 1. Přehled hlavních dietních doporučení pro prevenci KV onemocnění. Upraveno podle [2].

jak snížit celkový a LDL-cholesterol?	očekávatelný efekt	jak snížit triglyceridy?	očekávatelný efekt	jak zvýšit HDL-cholesterol?	očekávatelný efekt
snížit příjem nasycených (živočišných) tuků*	+++	snížit nadměrnou hmotnost	+++	snížit příjem trans tuků	+++
snížit příjem tzv. trans tuků	+++	snížit příjem alkoholu	+++	zvýšit fyzickou aktivitu	+++
snížit konzumaci cholesterolu	++	snížit příjem jednoduchých cukrů (sacharidů)	+++	snížit tělesnou hmotnost	++
zvýšit konzumaci vlákniny	++	zvýšit fyzickou aktivitu	++	nahradit sacharidy v dietě nenasycenými (rostlinnými) tuky	++
používat potraviny obohacené rostlinnými steroly	+++	snížit konzumaci složitých sacharidů (polysacharidů)	++	mírně konzumovat alkohol	++
zařadit do jídelníčku sojové produkty	+	používat doplňky s obsahem ω-3-mastných kyselin	++	preferovat potraviny s vysokým obsahem vlákniny	+
snížit nadměrnou tělesnou hmotnost	+	nahradit nasycené (živočišné) tuky nenasycenými (rostlinnými)	+	snížit konzumaci mono a polysacharidů	+

* živočišné tuky rybiho původu jsou prospěšné a jejich příjem by měl být zvyšován

ukázalo např. srovnání vlivu různých typů redukčních diet sledující kromě ovlivnění BMI i lipidové parametry (graf 1) [1].

V posledních doporučeních pro léčbu dyslipidemie z per evropských společností najdeme přehled nejčastěji zmiňovaných intervencí a jejich významu pro navození žádoucích změn lipidového spektra, které shrnuje tab. 1.

Výše uvedený a běžnou praxí vícekrát ověřený fakt, že hladiny LDL-cholesterolu na dietní intervenci reagují poměrně neochotně, neplatí tak úplně. Při složení diety respektující většinu možností ke snížení koncentrací LDL-cholesterolu dokumentují autoři diety nazvané PORTFOLIO poklesy LDL-cholesterolu až o jednu třetinu, což odpovídá snížením při použití základních dávek nejúčinnějších statinů [3]. Hlavní prvky Portfolio diety tvoří omezení nasycených mastných kyselin a jejich náhrada nenasycenými (s důrazem na zastoupení ω-3-mastných kyselin), vysoký podíl vlákniny

a vynechání jednoduchých sacharidů. I přes pozorované výrazné změny v koncentracích aterogenních lipidů ale nevíme, zdali výsledný efekt na průběh aterosklerózy a ovlivnění rizika cévních příhod při použití Portfolio diety může být srovnatelný s vlivem statinové léčby. Namítnout můžeme, že dietní intervenci chybí řada tzv. mimolipidových účinků statinů, které bezpochyby přispívají k příznivému výsledku jejich použití [4]. Na druhé straně stále platí, že snížení LDL-cholesterolu je ze všech změn navozených statiny nejdůležitější. A navíc nás v nedávné době španělská vědecká zpráva ujistila, že dietní intervence má z hlediska ovlivnění kardiovaskulárního rizika nemalý význam. Studie **PREDIMED** sledovala téměř 7 500 osob po dobu 5 let a dokumentovala, že obohacení diety o olivový olej (zdroj mononenasycených mastných kyselin) a ořechy (zdroje vícenenasycených mastných kyselin, včetně třídy ω-3) snižuje výskyt makrovaskulárních komplikací aterosklerózy o 30 % [5]. Autoři bohužel neuvádějí v primární

publikaci, jaké změny LDL-cholesterolu tyto intervence provázely, ale i bez tohoto údaje představuje projekt PREDIMED jednoznačný důkaz pro význam dietní modifikace pro ovlivnění kardiovaskulárního rizika.

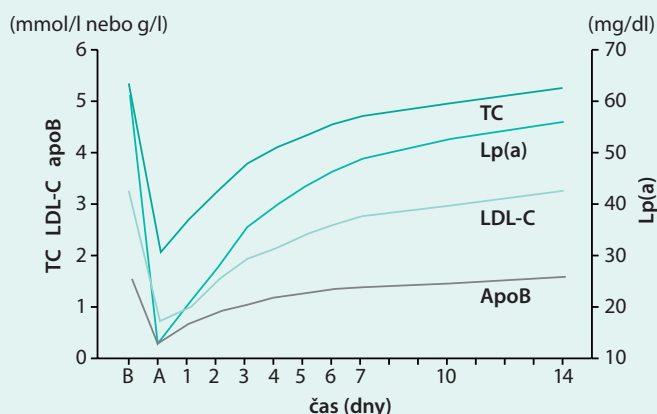
Další možnost nefarmakologického ovlivnění představuje systém extrakorporální eliminace lipoproteinových částic – tzv. lipoproteinová aferéza. Její nejběžnější variantou je LDL-aferéza. Používají se různé systémy, ale v zásadě princip metody spočívá v selektivním odstranění LDL (nebo i všech partikulí obsahujících apolipoprotein B) částic z cirkulace jejich vychytáním na koloně. Metoda se používá zejména u nemocných s homozygotní nebo těžkou formou heterozygotní familiární hypercholesterolemie (FH), případně v dalších případech, v nichž kombinací léčebných možností není možné dovést pacienta k cílové hodnotě LDL-cholesterolu [6]. Zvláštní indikaci v poslední době šířeji diskutovanou je tzv. selektivní Lp(a)-aferéza odstraňující výhradně lipoprotein(a) [7]. Poslední jmenovaná metoda přispěla k pochopení významu zvýšených hladin Lp(a) a jejich ovlivnění pro průběh koronární aterosklerózy. S ohledem na invazivitu, technickou, časovou, personální a v neposlední řadě i ekonomickou náročnost, není LDL-aferéza metodou s širokým použitím. Přesto má LDL-aferéza význam pro každodenní praxi. Během aferetické procedury a v několika dnech po ní dochází u nemocných k dramatickým poklesům hladin aterogenních lipidů, není vzácné se setkat s hodnotami LDL-cholesterolu po proceduře pod 0,5 mmol/l [8]. Ačkoli hodnoty v závislosti na tíži metabolické poruchy různě rychle rostou zpět a dosahují fyziologických a postupně opět až vysokých hodnot, mohou nemocní v těchto léčebných programech sloužit jako ilustrace faktu, že dosahování velmi nízkých hladin LDL-cholesterolu nevede k žádnému výpadku základních buněčných či tkáňových funkcí v důsledku deplece cholesterolu (graf 2) [8].

Jak probereme dále, zejména s ohledem na nové možnosti lipidy modifikující terapie, které budou schopny nemocné k dosud nedosažitelným cílům dovést, budou tyto informace důležitými předpoklady pro použití nových terapií.

Farmakologická léčba Zavedené metody

Snížování LDL-cholesterolu zatím zůstává pevným pilířem strategií redukce kardiovaskulárního (KV) rizika. Hlavním prostředkem dosahování stále ambicióznějších cílových hodnot LDL-cholesterolu, které pro kategorii nejvyššího KV rizika posunuly poslední revize doporučených postupů na úroveň 1,8 mmol/l, zůstávají **statiny** [2]. Tato léková skupina patří k nejúspěšnějším léčivům vůbec a není divu, že v Česku statiny užívá více než 900 000 nemocných. Rozsáhlou experimentální i klinickou dokumentací účinku statinů doplňují v poslední době výsledky sledování statinů v kontextu další farmakologické léčby. Na trh se v těchto dnech dostává fixní kombinace simvastatinu s fenofibrátem. Ačkoli se na první pohled zdá, že bychom mohli použít jinou molekulu statinu, připomeňme, že tato kombinace byla testována v dosud jediné mortalitní studii s kombinací statinu a fibrátu (**ACCORD Lipid**) [9]. Fibráty navíc pokračují ve svém vývoji, vznikají nové lékové formy (obsahující nanopartikelé účinné látky) s lepší biologickou dostupností a menší variabilitou účinku [10]. Kromě snížení reziduálního rizika makrovaskulárních komplikací v kombinaci se statinem však fibráty (konkrétně fenofibrát) získávají v roce 2014 novou indikaci, kterou bude léčba diabetické retinopatie. Příznivý vliv na průběh diabetických mikrovaskulárních komplikací byl opakovaně prokázán, naposledy v podstudii **ACCORD Eye**, v níž riziko progresse diabetické retinopatie fenofibrát snížil o 36 % [11]. Zajímavé je, že vliv na mikrocirkulaci pozorovaný u fenofibrátu nezprostředkovávají změny sérových lipidů, ale jde o tzv. „mimolipidové“ účinky [4].

Graf 2. Průběh změn lipidogramu u nemocného s FH léčeného LDL-aferézou. Upraveno podle [8]



A – bezprostředně po proceduře B – před aferézou

apoB – apolipoprotein B LDL-C – LDL-cholesterol Lp(a) – lipoprotein a TC – celkový (total) cholesterol

Mechanismy ovlivnění mikrovaskulárních komplikací fenofibrátem:

- snížení apoptózy endoteliálních buněk
- protizánětlivý účinek (inhibice signální cesty s nukleárním faktorem κB – NF κ B)
- snížení transkripce genu pro VEGF (vascular endothelial growth factor/vaskulární endoteliální růstový faktor), který potencuje neovaskularizaci, zánětlivou celulizaci a má prozánětlivé účinky
- snížení oxidačního stresu (prokázaný pokles malonyldialdehydu)

Trochu jako hudba budoucnosti zní poslední kapitola vývoje statinů podávaných ve vazbě na rekombinantní nano-HDL částice, které dodávají statin přímo do aterosklerotického plátu. To vede ke zvýšení koncentrace statinu v makrofázích uvnitř plátu, kde inhibují zánětlivou reakci a stabilizují plát „zevnitř“. První údaje z testů tohoto principu pocházejí z myšního modelu, ale lze předpokládat, že u člověka dojde k vychytávání nanopartikulí HDL také hepatocytem, a tím ke zvýšení intracelulární koncentrace statinu s výslednou silnější inhibicí HMG-CoA reduktázy [12]. Výhody takového principu cílené léčby si dovedeme představit – možnost redukce celkové dávky podávaného statinu a hlavně snížení expozice ostatních tkání vyšším koncentracím statinu zdůvodňuje předpoklad zlepšení tolerance léčby i její účinnosti.

Statiny zůstanou základem léčby, k němuž hledáme vhodné přídatky umožňující další snížení koncentrací LDL-cholesterolu. Delší dobu používáme **ezetimib** – selektivní blokátor absorpce cholesterolu ze střeva, který má aditivní účinky při přidání ke statinu. Závěrem roku očekáváme dokončení studie **IMPROVE-IT** testující v randomizovaném uspořádání monoterapii statinem ve srovnání s kombinací statinu a ezetimibu na výskyt příhod u více než 18 000 pacientů [13]. S ohledem na probíhající výzkum ukazující na významnou roli tzv. transintestinálního cholesterolového efluxu (TICE) v regulaci lipidové homeostázy, do něhož ezetimib sa-

možřejmě také zasahuje, budeme výsledky IMPROVE-IT netrpělivě očekávat [14].

Ale ani skupina nejstarších hypolipidemik pravděpodobně ještě neřekla své poslední slovo. Sekvestranty žlučových kyselin (**pryskyřice**), které již před téměř 30 lety získaly důkazy o tom, že snížení LDL-cholesterolu navozené jejich podáváním omezuje výskyt makrovaskulárních komplikací aterosklerózy, mají své místo i ve statinové době. Vysoce polymerní obdoby dříve používaných pryskyřic (např. kolesevelam) umožňují podávání v téměř desetinných množstvích a jejich tolerance je proto významně lepší než v případech v minulosti užívaného cholestyraminu nebo kolestipolu. Navíc jsme poznali lépe mechanismus účinku pryskyřic, které vazbou žlučových kyselin ve střevním lumen spouštějí kaskádu dějů zasahujících nejen do metabolismu LDL receptoru a LDL částic, ale také do regulace glukózové homeostázy. Žlučové kyseliny působí jako ligandy receptorů LXR a FXR, které zásadním způsobem zasahují do produkce žlučových kyselin i lipoproteinů a navíc se zapojují do metabolismu glukózy (**schéma**) [15].

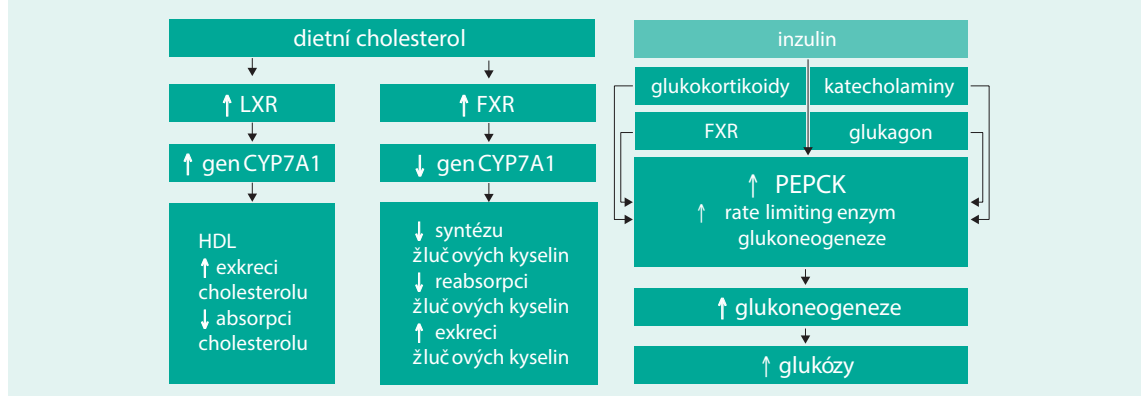
Tak můžeme vysvětlit déle známý příznivý efekt podávání pryskyřic na kontrolu hyperglykemie u diabetiků. Nejmodernější z přípravků pryskyřic, kolesevelam, snižoval průměrně glykovaný hemoglobin o přibližně 0,5 %, což je srovnatelné s některými užívanými anti-diabetiky (**graf 3**) [16].

Podávání pryskyřic pravidelně provází sklon k obstipaci. Tento nežádoucí účinek by mohl mít praktické využití při jejich kombinaci s metforminem, jehož vedlejší gastrointestinální účinky bývají často právě opačné. Navíc by kombinace pryskyřic se statiny mohla snižovat riziko nově vzniklého diabetu spojeného se statinovou terapií. Poslední úvahu musíme brát jako spekulaci, ale příznivé metabolické působení pryskyřic lze považovat za prokázané.

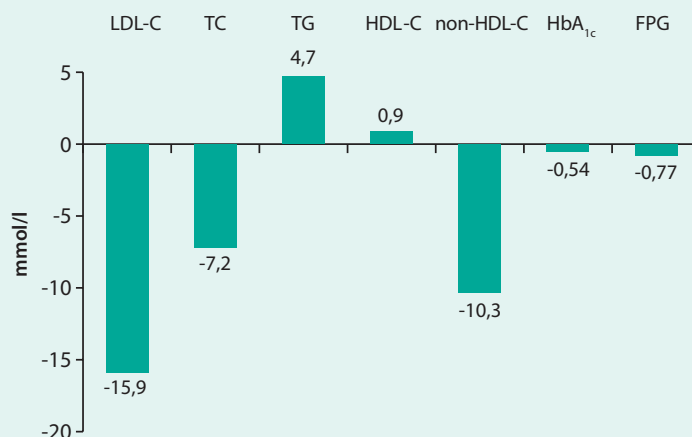
Budoucí možnosti lipidy modifikující terapie

V dalších odstavcích se podíváme na nové možnosti farmakologického ovlivnění lipoproteinového metabolismu

Schéma. Žlučové kyseliny, nitrojaderné receptory a glukózová homeostáza



LXR – jaterní X receptory (liver X receptors) FXR – farnesoidní X receptory (farnesoid X receptor) PEPCK – fosfoenolpyruvátkarboxykináza

Graf 3. Vliv kolesevelamu na lipidogram a parametry glukózové homeostázy. Upraveno podle [16]

FPG – fasting plasma glucose/glykemie na lačno HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin HDL-C – HDL-cholesterol LDL-C – LDL-cholesterol non-HDL-C – non-HDL-cholesterol TC – celkový (total) cholesterol TG – triacylglyceroly

aktuálně se nacházející v různých fázích klinického zkoušení. Zdali se s nimi nakonec setkáme v praxi, záleží právě na výsledcích probíhajících studií.

Inhibitory cholesteryl-ester transferázového proteinu (CETP)

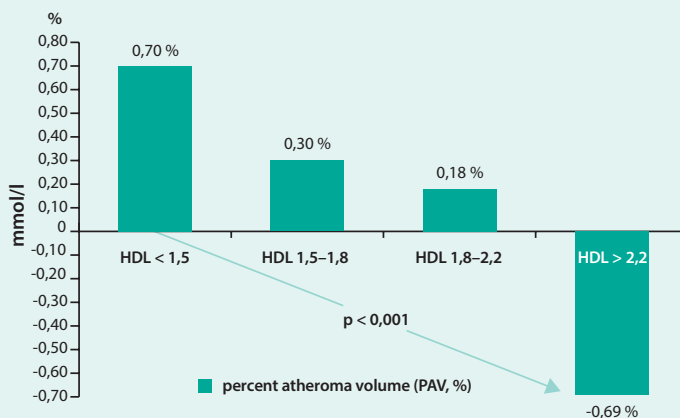
Opakovaně v posledních letech diskutujeme možnost ovlivnění lipoproteinového metabolismu a aterogeneze prostřednictvím inhibice CETP (cholesteryl-ester transferázového proteinu). Blokádu CETP se snižuje transfer cholesterolu a triglyceridů mezi částicemi HDL a na triglyceridy bohatými lipoproteiny. Inhibice CETP má za následek vzestup plazmatické koncentrace HDL-cholesterolu. Byly popsány případy vrozeného snížení aktivity tohoto proteinu spojené se zvýšením hladiny HDL-cholesterolu a dlouhověkostí [17,18]. Dosud byly studovány 4 léky z této skupiny. Vývoj **torcetrapibu** byl v roce 2007 zastaven poté, co bylo ve studii **ILLUMINATE** prokázáno zvýšení výskytu kardiovaskulárních příhod o 30 % [19]. Příznivý účinek na progresi aterosklerózy neprokázal ani **dalcetrapib**, při jehož podávání bylo sice potvrzeno významné zvýšení hladin HDL-cholesterolu, avšak bez prokazatelného vlivu na výskyt vaskulárních příhod [20]. Ve fázi klinických studií zůstávají ještě 2 zástupci této skupiny – **anacetrapib** a **evacetrapib**, jejichž farmakologické vlastnosti se liší od obou dříve zkoumaných zástupců (vyšší stupeň inhibice CETP, výraznější elevace HDL-cholesterolu při léčbě). Klademe si otázku, zdali o CETP inhibitech již nevíme dost a má-li pokračování jejich testování nějaký smysl. Možná, že ano. Prezentované výsledky subanalýzy studie **ILLUSTRATE**, která testovala vliv přidání torcetrapibu k běžné medikaci nemocných s ischemickou chorobou srdeční na progresi koronární aterosklerózy hodnocené intravaskulárním ultrazvukem, ukázaly, že u pacientů s nejvýraznějším vzestupem

HDL-cholesterolu při léčbě byla progresse aterosklerotických změn zastavena (graf 4).

Trvá tedy naděje, že by inhibice CETP mohla přispět nejen ke zlepšení lipidogramu, ale především k poklesu kardiovaskulárního rizika.

Mimetika apolipoproteinu A1

Mimetika apolipoproteinu A1 jsou další teoretickou možností léčby. První byla testována syntetická obdoba apoA1 Milano. Varianta apoA1 Milano s aminokyselinovou záměnou v pozici 173 peptidového řetězce (Cys-173-Arg) je spojena s velmi nízkými hladinami HDL-cholesterolu, se zvýšením hladin triglyceridů a překvapivou dlouhověkostí jejích nositelů. Klinickými důsledky přítomnosti mutovaného apolipoproteinu A1 je jeho větší produkce, vyšší aktivita v reverzním transportu cholesterolu, a tím daná nižší hladina měřeného HDL-cholesterolu v plazmě, antitrombogenní účinky a regrese aterosklerózy včetně snížení rizika restenózy koronární tepny po rekanalizačním výkonu. Přestože první práce s použitím tohoto přístupu publikoval Nissen et al již před více než 10 lety, nemáme zatím žádné další zprávy o rozvoji tohoto slibného přístupu [22]. Širšímu využití brání především nutnost parenterální aplikace, vysoká cena a nejvíce zřejmě změny vlastního patentovaného výrobního postupu rekombinantního proteinu. Na druhou stranu k optimalizaci nás neopravňují ani výsledky projektů testujících podobný přístup, byť ne s použitím stejného proteinu. Jednu z posledních negativních informací přinesla nedávno komentovaná studie s novým syntetickým HDL mimetikem, které bylo v randomizovaném uspořádání podáváno přibližně 500 nemocným s anamnézou akutního koronárního syndromu. Hodnocením aterosklerotických změn pomocí intravaskulární ultrasonografie (IVUS) nebyl zjištěn jednoznačný rozdíl mezi aktivní léčbou podávanou nitrožilní infúzí a placebem [23].

Graf 4. Změny objemu aterosklerotických plátů hodnocených IVUS ve studii ILLUSTRATE podle změny HDL-C (v mmol/l). Upraveno podle [21]

PAV – percent atheroma volume/procentuální objem ateromického plátu IVUS – intravaskulární ultrasonografie

Tab. 2. Mechanismy účinku a cílové molekuly cílené terapie DLP. Upraveno podle [26]

účinek	cílové molekuly				
antisense terapie	apo B (mipomersen)	apoCIII	apo(a)	PCSK9	CETP
monoklonální protilátka	anti-PCSK9 (evolokumab, alirokumab, bokocizumab)	anti-IL 12	anti-IL 6	anti-VEGF	
genová terapie	alipogene tiparvovec – léčba LPL defice				
vakcinace proti ateroskleróze	AFFITOPE anti PCSK9 vakcína				

apoB – apolipoprotein B apoCIII – apolipoprotein CIII apo(a) – apolipoprotein(a) PCSK9 – proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9
IL12 – interleukin 12 IL6 – interleukin 6 VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor LPL – lipoproteinová lipáza

Inhibitory mikrozomálního triglyceridy transferujícího proteinu (MTTP)

Inhibitory mikrozomálního triglyceridy transferujícího proteinu (MTTP) jsou dalším možným směrem ovlivnění dyslipidemie. Aktuálně je ve fázi klinických studií pouze jediný zástupce – **lomitapid**. Hlavní úloha MTTP spočívá ve zprostředkování lipidace apolipoproteinu B a formaci chylomikronů a VLDL částic. Připomeňme, že v terapii DLP byly inhibitory MTTP testovány ještě v předstatinové éře, ale právě statiny vytlačily tyto molekuly zcela na okraj zájmu. Bylo to zejména pro spektrum nežádoucích účinků zahrnujících pravidelně se vyskytující dyspepsii, hepatopatii a rozvoj jaterní steatózy či nealkoholického jaterního steatotického onemocnění (NASH). Lomitapid se vrací po několika desetiletích opět do klinického testování jako nadějná možnost ovlivnění lipidogramu a cévního rizika u familiární hypercholesterolemie (nejen) homozygotů. Právě u těchto jinak velmi obtížně léčitelných nemocných klesají při použití lomitapidu koncentrace LDL-cholesterolu o 50 % a koncentrace apolipoproteinu B o 55 % za současné redukce triglyceridemie až o 65 % [24]. Lomitapid je schválen evropskými i severoamerickými autoritami k léčbě FH u homozygotů. Zajímavá je zatím nejdelší zkušenost s lomitapidem publikovaná ve formě kazuistiky. Představuje ji pacientka

s recidivujícími, téměř fatálními pankreatitidami, kterými trpěla od svých 15 let. Její hladina triglyceridů se chronicky pohybovala mezi 40 mmol/l a 50 mmol/l, neboť jde o nositelku homozygotní formy defice lipoproteinové lipázy. Při této experimentální léčbě dosahuje pacientka hodnot triglyceridů okolo 10 mmol/l při dávce 30 mg/kg lomitapidu, a dokonce hodnot 3–5,5 mmol/l při dávce 40 mg/kg. Léčba je z klinického hlediska velmi úspěšná, trvá již 13 let bez recidivy pankreatitidy a s výrazným zlepšením subjektivních obtíží. Vedlejším, ale očekávaným následkem je progresse steatózy jater do steatohepatitidy až fibrózy [25].

„Biologická“ léčba dyslipidemie

I v oblasti ovlivnění lipoproteinového metabolismu se v posledních letech začala uplatňovat cílená terapie založená na biotechnologickém přístupu. Množství možností se rozšiřuje a nemine měsíc, abychom se nedozvěděli výsledek další z řady probíhajících studií v této oblasti. Vybrané možnosti cílené terapie DLP uvádí [tab. 2](#).

Z velkého množství výše nastíněných možností probereme pouze ty, které jsou v pokročilejší fázi výzkumu a máme k dispozici výsledky některých uskutečněných studií. Obecnou vlastností nových lipidy modifikujících terapií je subkutánní podání s intermitentní aplikací ty-

picky 1krát za 14 dní či 1krát měsíčně. Zvláštní postavení mezi novými přípravky zaujímá **alipogen tiparvec** (firemní název Glybera) jako první genová terapie schválená lékovými agenturami k léčbě familiární deficiencie lipoproteinové lipázy (LPLD) způsobené defektem genu pro LPL. Tato léčba využívá principu vnesení genetické informace do genomu pomocí adenovirového vektoru, v případě LPLD tedy genu pro lipoproteinovou lipázu. Po rozsáhlém preklinickém testování byl efekt léčby ověřen v několika studiích na celkem 22 nemocných a na základě této dokumentace byla léčba jako první genová terapie schválena k použití u člověka. Problémem léčby zůstává vysoká cena, náročnost podání (40–60 injekcí do oblasti čtyřhravého stehenního svalu) a především relativně krátká doba účinku omezená většinou na několik měsíců [27].

Antisense-terapie

Antisense-terapie používá princip blokády translace proteinu interferencí s messengerovou RNA (mRNA), na kterou se váže komplementární oligonukleotid zabízející přepisu genetické informace. Nejblíže klinické praxi se přiblížil **mipomersen**, antisense mRNA oligonukleotid 2. generace, blokující přepis mRNA pro apolipoprotein B100. Nefunkční mRNA pro apolipoprotein B100 podléhá rozkladu endoribonukleázou H. Tímto mechanismem mipomersen komplexně ovlivňuje produkci všech lipoproteinů obsahujících apolipoprotein B100 (VLDL, IDL i LDL). V klinické praxi to znamená, že se snižuje koncentrace apolipoproteinu B a hladina LDL-cholesterolu o 25–60 % [28]. Tento lék lze použít u FH heterozygotů, ale i homozygotů. Podobně jako většina nově testovaných hypolipidemik se přípravek obvykle užívá jako přídatná terapie k maximální tolerovatelné dávce statinů. Zatímco americká léková agentura FDA (Food and Drug Administration) schválila použití mipomersenu u nemocných s homozygotní FH, evropská EMA (European Medicine Agency) si vyžádala další výsledky klinických studií a zatím mipomersen v Evropě k použití neautorizovala.

Monoklonální protilátky proti PCSK9

Poslední rychle se rozvíjející skupinou nových hypolipidemik jsou monoklonální protilátky proti PCSK9 (protein konvertáza subtilizin/kexin typu 9). Jedná se o protein účastnící se intracelulární i extracelulární regulace exprese receptoru pro LDL-cholesterol. Jednou z funkcí PCSK9 je tvorba komplexu PCSK9 s LDL receptorem a jeho internalizace v endozomu. Vazba PCSK9 na LDL receptor v buňce brání normálnímu průběhu recyklace receptoru a jeho zpětnému vystavení na plazmatické membráně. Komplex LDL receptor-PCSK9 je naopak intracelulárně přemístěn do lysozomu, v němž podléhá degradaci. Počet LDL receptorů na povrchu buněk je tak snižován v závislosti na přítomnosti PCSK9 [29].

Autozomálně dominantní aktivační mutace tohoto proteinu je jednou z genetických příčin FH. Naopak inaktivační mutace vedou ke snížení hladiny LDL-cholesterolu o 0,3–0,5 mmol/l a je prokázáno, že tak snižují celoživotní kardiovaskulární riziko o 70–80 % [30].

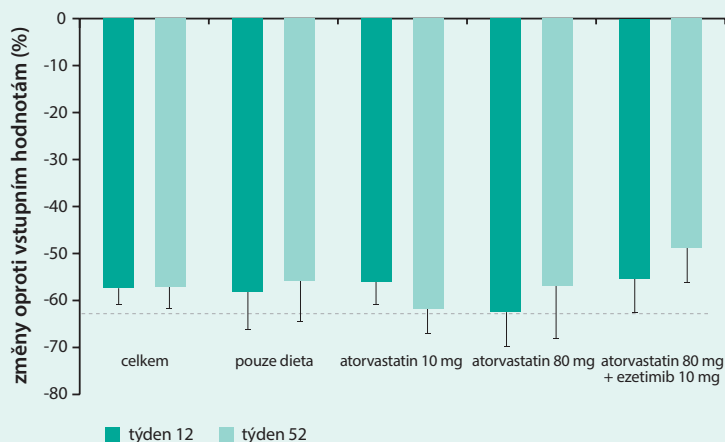
Protilátky proti PCSK9 prokázaly svou schopnost zvýšit expresi LDL receptoru a v konečném důsledku snížit hladiny LDL-cholesterolu o desítky procent. Ve třetí fázi klinického vývoje jsou tři zástupci: alirokumab, evolokumab a bokocizumab.

Alirokumab je podáván subkutánně 1krát za 2 nebo 4 týdny. Je testován v programu klinických studií ODYSSEY. Snižuje u pacientů s FH koncentraci LDL-cholesterolu o 36–58 % v monoterapii nebo v kombinaci se statinem [31]. Výsledky studie sledující vliv alirokumabu na výskyt kardiovaskulárních (ODYSSEY Outcomes) příhod očekáváme v roce 2018.

Evolokumab je testován v dalším komplexním výzkumném projektu s názvem PROFICIO, který zahrnuje testování evolokumabu v kombinaci se statinem (LA-PLACE-2), při intoleranci statinů (GAUSS), v monoterapii (MENDEL-2), u heterozygotní FH (RUTHERFORD-2) nebo homozygotní FH (TESLA a TAUSSIG). Podobně jako alirokumab i evolokumab prokázal v ukončených studiích (např. RUTHERFORD, LAPLACE) významné snížení hladin sérových lipidů, včetně jinak obtížně ovlivnitelného aterogenního lipoproteinu(a) – pokles o 20–30 % [32]. Jakkoli jsou výsledky ukončených projektů slibné, musíme vyčkat, až evolokumab získá důkazy ze studie FOURIER, která testováním více než 22 000 pacientů po dobu 5 let snad jednoznačně potvrdí místo této nové léčby v prevenci a léčbě aterosklerotických cévních příhod.

Bokocizumab je testován v hodnocení programu SPIRE. Také v rámci této série klinických studií nás bude nejvíce zajímat výsledek morbiditně-mortalitních studií, v nichž jsou primárním sledovaným cílem kardiovaskulární mortalita a kardiovaskulární příhody. Výsledky s bokocizumabem můžeme očekávat v roce 2017 [33].

Monoklonální protilátky proti PCSK9 nebo také PCSK9 inhibitory mají několik zajímavých společných vlastností. Především jsou obecně velmi dobře tolerovány a výskyt nežádoucích účinků se zatím zdá být podobný jako v placebových větvích výše citovaných studií. Problémem není ani subkutánní forma podání, naopak, zdá se, že řada pacientů by dokonce preferovala možnost aplikace v intervalu 1krát za 14–30 dnů před každodenním podáváním tablet. PCSK9 inhibitory mají také pozoruhodně uniformní a výrazný účinek na snižování hladin LDL-cholesterolu. Ve studiích jsou většinou přidávány ke standardní terapii včetně maximální nebo maximálně tolerované léčby snižující LDL-cholesterol. Zajímavý je pohled na srovnání hypolipidemické účinnosti evolokumabu podávaného v monoterapii a v kombinaci se statinem v základní a maximální dávce případě s přidáním ezetimibu. Výsledek studie DESCARTES, který shrnuje graf 5, dokumentuje minimální odlišnosti v dosažených hladinách LDL-cholesterolu při uvedené léčbě. Zdá se, že masivní snížení LDL-cholesterolu navozené inhibicí působení PCSK9 je pouze minimálně potencionováno přidávanými terapiemi.

Graf 5. Změna hladin LDL-cholesterolu ve srovnání se vstupními koncentracemi při podávání evolokumabu ve studii DESCARTES (týden 12 a týden 52)

Toto zjištění ale rozhodně nebudeme interpretovat tak, že nové terapie mohou nahradit etablovaný přístup k léčbě dyslipidemie a ovlivnění KV-rizika založené v první řadě na statinech. Zůstane to tak nejméně do doby, než se podaří prokázat, že inhibitory PCSK9 sníží kromě hladin aterogenních lipoproteinů také rychlost progresu aterosklerózy hodnocenou snížením počtu KV-příhod a úmrtí.

Další společnou vlastností monoklonálních protilátek proti PCSK9 je významné snížení plazmatické koncentrace Lp(a) provázející jejich podávání. Mechanismus tohoto účinku nebyl vysvětlen, ale poklesy hladin Lp(a) o více než jednu třetinu výchozích hodnot budou jistě důležitou součástí mozaiky vaskuloprotektivních vlastností těchto nových terapií. Opět při srovnání výsledků testování různých strategií sledujeme pozoruhodně konzistentní míru účinku, který přetrvává dlouhodobě. Navíc není patrná významná interindividuální variabilita a naprostá většina léčených reaguje na léčbu dobře.

Shrnutí

Oblast lipoproteinového metabolismu se dostala do centra pozornosti nejen výzkumníků, ale také farmaceutických a zejména biotechnologických společností. Jsme svědky neuvěřitelně rychlého přechodu od objevu nových mechanismů a faktorů ovlivňujících metabolismus lipoproteinů po vývoj látek, které jejich funkci modulují. Typický příklad představují monoklonální protilátky proti PCSK9. Role PCSK9 v katabolismu LDL receptoru popsali Cohen s Hobbsovou v roce 2006 a dnes již probíhají klinické studie fáze 3 se specifickými protilátkami blokujícími funkci tohoto proteinu. Lze tedy předpokládat, že i další možnosti testovaných cílených terapií založených na biotechnologických postupech projdou rychle preklinickými zkouškami a slibné směry se dostanou až k testování v kohortách nemocných. Naplní-li

se očekávání založená na dosavadních výsledcích zkoušek i patofyziologických představách o roli lipoproteinů v aterogenezi, věřme, že se díky novým terapiím otevře nemocným další možnost snížení reziduálního kardiovaskulárního rizika.

Autoři děkují za podporu Interní grantové agentury MZ ČR, grant NT 12217–3.

Literatura

- Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA* 2007; 297(9): 969–977.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G 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). *Atherosclerosis* 2011; 217(1): 3–46.
- Keith M, Kuliszewski MA, Liao C et al. A modified portfolio diet complements medical management to reduce cardiovascular risk factors in diabetic patients with coronary artery disease. *Clin Nutr* 2014; pii: S0261–5614(14)00174–00175. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.06.010>.
- Vrablík M. Hypolipidemika, jak je neznáte. *Hypertenze a KV prevalence* 2013; 2: 53–57.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368(14): 1279–1290.
- Borberg H. The lower the better: target values after LDL-Apheresis and semi-selective LDL-elimination therapies. *Transfus Apher Sci* 2013; 48(2): 203–206.
- Khan TZ, Pottle A, Pennell DJ et al. The expanding role of lipoprotein apheresis in the treatment of raised lipoprotein(a) in ischaemic heart disease and refractory angina. *Glob Cardiol Sci Pract* 2014(1): 3–12.
- McGowan MP. Emerging low-density lipoprotein (LDL) therapies: Management of severely elevated LDL cholesterol – the role of LDL-apheresis. *J Clin Lipidol* 2013; 7(3 Suppl): S21–S26.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1563–1574.

10. Cha KH, Cho KJ, Kim MS et al. Enhancement of the dissolution rate and bioavailability of fenofibrate by a melt-adsorption method using supercritical carbon dioxide. *Int J Nanomedicine* 2012; 7: 5565–5575.
11. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363(3): 233–244.
12. Duivenvoorden R, Tang J, Cormode DP et al. A statin-loaded reconstituted high-density lipoprotein nanoparticle inhibits atherosclerotic plaque inflammation. *Nat Commun* 2014; 5: 3065. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1038/ncomms4065>>.
13. Califf RM, Likhnygina Y, Cannon CP et al. An update on the Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. *Am Heart J* 2010; 159(5): 705–709.
14. Temel RE, Brown MJ. Biliary and non-biliary contributions to reverse cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23(2): 85–90.
15. Chiang JY. Bile acid regulation of gene expression: roles of nuclear hormone receptors. *Endocr Rev* 2002; 23(4): 443–463.
16. Bays HE, Goldberg RB, Truitt KE et al. Colesevelam hydrochloride therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: glucose and lipid effects. *Arch Intern Med* 2008; 168(18): 1975–1983.
17. Tall AR. CETP inhibitors to increase HDL cholesterol levels. *N Engl J Med* 2007; 356(13): 1364–1366.
18. Joy TR, Hegele RA. The failure of torcetrapib: what have we learned? *Br J Pharmacol* 2008; 154(7): 1379–1381.
19. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2109–2122.
20. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M et al. OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367(22): 2089–2099.
21. Nissen S, Tardif JC, Nicholls SJ et al. Effects of torcetrapib on progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356(13): 1304–1316.
22. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(17): 2292–2300.
23. Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P et al. Can HDL Infusions Significantly Quicken Atherosclerosis Regression (CHI-SQUARE) Investigators. Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *Eur Heart J* 2014. Přijato do tisku 2014.
24. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 148–156.
25. Sacks FM, Stanesa M, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia with pancreatitis: thirteen years' treatment with lomitapide. *JAMA Intern Med* 2014; 174(3): 443–447.
26. Sahebkar A, Watts GF. New LDL-cholesterol lowering therapies: pharmacology, clinical trials, and relevance to acute coronary syndromes. *Clin Ther* 2013; 35(8): 1082–1098.
27. Bryant LM, Christopher DM, Giles AR et al. Lessons learned from the clinical development and market authorization of Glybera. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2013; 24(2): 55–64.
28. Kastelein JJ, Wedel MK, Baker BF et al. Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation* 2006; 114(16): 1729–1735.
29. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009; 50(Suppl): S172–S177.
30. Cohen CJ, Boerwinkle E, Mosley TH et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354(12): 1264–1272.
31. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD et al. Effect of monoclonal antibody to PCSK9 on plasma LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012; 366(12): 1108–1118.
32. Stein EA, Wasserman SM, Dias C et al. AMG-145. *Drugs of the Future* 2013; 38(7): 451–459.
33. Reichert JM. Antibodies to watch in 2014. *MAbs* 2014; 6(1): 5–14.

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

✉ vrablikm@seznam.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 21. 9. 2014

Přijato po recenzi 1. 10. 2014