

Stanovisko k nové moderní hypolipidemické léčbě

Richard Češka¹, Miloš Táborský², Michal Vrablík¹

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

² I. interní klinika – kardiologická LF UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA

Úvod

V současné době jsou registrovány v EU i v USA nové hypolipidemické léky, které představují svým účinkem, mechanismem působení i formou podání významný posun v této terapeutické skupině. I když úhradová jednání v různých zemích teprve začínají, je zřejmé, že limitujícím faktorem jejich masového rozšíření bude především cena. I to je důvodem vytvoření tohoto stanoviska, které má za cíl pokusit se nalézt a identifikovat prioritní skupiny nemocných, kteří by mohli z léčby nejvíce profitovat a pro které by tato léčba byla dostupná co nejdříve. Při tvorbě tohoto stanoviska jsme vycházeli jak z obecně akceptovaných výsledků vědy a výzkumu, tak z dosud publikovaných guidelines mezinárodních i národních společností. Významnou součástí podkladové dokumentace pak tvořily a tvoří výsledky dosud publikovaných a prezentovaných studií se zmiňovanými novými hypolipidemiky.

Předložené sdělení je zaměřeno především na monoklonální protilátky (monoclonal antibodies – MAB) proti enzymu PCSK9 (proprotein konvertáza subtilizin/kexin typu 9), které jsou označovány jako inhibitory PCSK9 (PCSK9-i), a na lomitapid. Dalším novým hypolipidemikům se budeme věnovat jen okrajově.

PCSK9-i

Monoklonální protilátky proti PCSK9 blokují funkci tohoto enzymu a zabraňují tak degradaci LDL-receptorů v lyzozomu. Počet LDL-receptorů se zvyšuje s důsledkem zvýšeného odbourávání LDL-cholesterolu (LDL-C). Důsledkem je pak pokles koncentrace celkového cholesterolu (TC) i LDL-C. V současné době jsou registrovány dvě plně humánní MAB, alirokumab (Praluent® společnosti Sanofi-Regeneron) a evolokumab (Repatha® společnosti Amgen). Oba tyto léky se podávají jako podkožní injekce, evolokumab 1krát za 2 nebo 4 týdny (140, resp. 420 mg) a alirokumab (75, resp. 150 mg) 1krát za 2 týdny. Alirokumab v dávce 75 mg nebo 150 mg vždy po 1 ml, dávkován 1krát za 2 týdny, evolokumab v dávce 140 mg po 1 ml, dávkován 1krát za 2 týdny, nebo v dávce 420 mg, tedy 3krát 1 ml každé 4 týdny.

Výsledky studií s PCSK9-i lze hodnotit z několika hledisek: účinek, bezpečnost a tolerance, a samozřejmě perspektivně z hlediska ovlivnění morbidita a mortality.

Hypolipidemické účinky lze shrnout poměrně jednoznačně jako snížení LDL-C o 40 až > 60 %, kterému

odpovídá i pokles TC. Koncentrace triglyceridů rovněž významně klesají. Hladiny HDL-C nejsou ovlivněny. Současně s poklesem LDL-C dochází ke statisticky i klinicky významnému snížení hladiny rizikového Lp(a) o 20–30 %.

Léčba PCSK9-i je dobře tolerována, nežádoucí účinky jsou pozorovány zřídka. Platí to i pro nemocné, u kterých bylo ve studiích dosaženo hodnot výrazně nižších, než jsou současné cílové hodnoty. Z hlediska klinické praxe je podstatný fakt, že nemocní tuto první parenterální hypolipidemickou léčbu přijímají pozitivně. Je také pravda, že aplikace je velmi snadná a lokální reakce v místě aplikace se objevují vzácně.

Z hlediska posouzení KV morbidita a mortality je samozřejmě třeba počkat na výsledky velkých intervenčních studií, které jsou k tomuto účelu designovány a do kterých je zařazeno v současné době více než 50 000 nemocných. Jejich výsledky však můžeme očekávat až v roce 2018. Na druhé straně nelze přehlédnout fakt, že kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou sledována jako nežádoucí účinky ve všech studiích s těmito (a jistě i dalšími novými) léky. A zde je třeba upozornit na fakt, že jak ve studii s alirokumabem (– 54 %), tak s evolokumabem (– 53 %) došlo již po roce ke snížení KV příhod o > 50 %. Jak je uvedeno, nejedná se o výsledek mortalitní studie, doba podávání je krátká a může být diskutována chyba malých čísel. Na druhé straně nejde o jednotlivé případy, ale o jejich desítky a minimálně předběžně lze konstatovat, že tyto výsledky podporují snahu o maximální, intenzivní snižování hodnot LDL-C v prevenci KVO.

Indikace a úhrada

Indikace léčby PCSK9-i samozřejmě vychází ze schválení těchto přípravků autoritami v USA (FDA) a v našich podmínkách v EU (EMA). Ty potom v souladu se schváleným SPC uvádějí jako indikaci léčbu dospělých nemocných s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární – HeFH) nebo smíšenou dyslipidemií jako další terapii k dietě:

- v kombinaci se statiny nebo se statiny a dalšími hypolipidemiky u nemocných, u kterých není dosaženo cílové hodnoty LDL-C maximální tolerovanou dávkou statinu, nebo
- v monoterapii nebo kombinaci s dalšími (nestatinovými) hypolipidemiky u nemocných, kteří statiny netolerují

- další indikací je pak léčba dospělých a adolescentů od 12 let s homozygotní formou FH (HoFH) v kombinaci s dalšími hypolipidemiky

Na tomto místě je třeba znovu připomenout, že KVO představují stále nejvýznamnější příčinu úmrtí v České republice (stejně jako ve všech vyspělých zemích euroatlantické civilizace). Hyperlipoproteinemie a dyslipidemie pak představují jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů pro rozvoj KVO. Ovlivnění LDL-C pak vede ke snížení KV morbidity. V současné době již existují důkazy z intervenčních studií, že snížení LDL-C hluboko pod současné doporučené cílové hodnoty (až k hodnotám 1,3 mmol/l) přináší další redukci KV příhod bez nárůstu nežádoucích účinků či zvýšeného výskytu dalších onemocnění. Princip čím více snížíme LDL-C, tím lépe pro budoucnost a zdraví pacienta je považován za prokázáný a je obecně akceptován.

V reálném světě je potom třeba definovat skupiny nemocných, kteří, ve světle dostupných vědomostí, budou mít největší profit z léčby novými hypolipidemiky. I když základní indikace je samozřejmě mnohem širší (viz výše), domníváme se, že prioritou bude léčba nemocných:

1. s familiární hypercholesterolemií (kteří nedosáhnou dostupnou a tolerovanou maximální dávkou hypolipidemik cílových hodnot)
2. se statinovou intolerancí (vysoce rizikových a indikovaných k hypolipidemické léčbě)
3. v sekundární prevenci KVO s dalšími rizikovými faktory a u nemocných v primární prevenci KVO s velmi vysokým rizikem při kombinaci několika závažných rizikových faktorů KVO, kteří při dodržení dietních opatření, pravidel nefarmakologické léčby a léčby statiny v maximálně tolerované dávce, eventuálně v kombinaci s ezetimibem nedosahují cílových hodnot LDL-C

Aniž bychom si chtěli osobovat právo na definice a potvrzení výše zmíněných kautel, dovolujeme si nabídnout návrh na stanovení akceptovatelných podmínek pro jednotlivé skupiny nemocných. Vycházíme z platných mezinárodních i českých doporučení i „positionpapers“ v dané oblasti.

Familiární hypercholesterolemie

Familiární hypercholesterolemie (FH) v heterozygotní formě je definována podle kritérií jedné ze 3 stupnic: MedPed, Simon-Broom nebo DutchLipid Clinics Network kritéria. Diagnóza heterozygota FH musí být potvrzena specializovaným pracovištěm. Naopak genetický průkaz mutace není celosvětově požadován.

Statinová intolerance

Statinová intolerance (SI) bude definována jako přítomnost myalgie nebo jiných nežádoucích účinků (nebo laboratorních abnormalit), které souvisejí s terapií statiny a vedou k jejich vysazení. Je třeba uvést, že statinová intolerance musí být prokázána nejméně po 2 statinech. Je třeba rovněž akceptovat definici částečné (parciální)

SI, podle níž nemocný netoleruje dostatečnou dávku statinu, která by byla potřebná k dosažení cílových hodnot LDL-C.

Definice nejvyššího KV rizika a sekundární prevence KVO

V nejvyšším riziku KVO jsou nemocní s již manifestním KVO. Za manifestní KVO považujeme ischemickou chorobu srdeční, cévní mozkovou příhodu, periferní aterosklerózu (manifestní, pouze rozšíření intimo-mediální šíře (intima-media thickness – IMT) nelze pokládat za klinické aterosklerotické postižení). Výšší rizika odpovídají pacientům v sekundární prevenci nemocí s onemocněním diabetes mellitus 2. typu a také pacienti s chronickým onemocněním ledvin stadia 4 a 5. Pro výpočty výše KV rizika se používá celá řada algoritmů, v našich podmínkách nejčastěji systém SCORE.

Lomitapid

Ze schválených léků, který však bude použit jen výjimečně, jmenujme lomitapid (Lojuxta® Aegerion/AOP Orphan). Lomitapid je indikován pouze u homozygotů FH a jeho podání bude rezervováno pro speciální centra, která tyto jednotlivé pacienty vyhledávají, a ta budou rovněž zodpovědná za individuální vyjednání úhrady. Druhou, zatím neschválenou indikací pro lomitapid může být v budoucnosti familiární chylomikronemie.

Další hypolipidemika

Z dalších hypolipidemik je možno zmínit **mipomersen**, který je schválen pro léčbu homozygotů FH v USA, evropská agentura ho však (minimálně prozatím) neschválila.

Velmi očekávané jsou výsledky studií s tzv. CETP inhibitory, **anacetrapibem** a **evacetrapibem**. Jsou to léky, které pozitivně ovlivňují především HDL-C, částečně ale i snižují LDL-C. Je ale třeba zmínit, že první lék této skupiny, torcetrapib, byl před několika lety s ohledem na nežádoucí účinky zastaven ve vývoji a stejný osud postihl později idalcetrapib. Vyjadřovat se k možné pozici CETP inhibitorů ve skupině hypolipidemik je v současné době předčasné.

Literatura

1. 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.
2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376(9753):1670–1681. 1.
3. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012; 380(9841): 581–590.
4. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2013; 1: CD004816.

5. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1563–1574..
6. 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..
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–1509.
8. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2531–2540.
9. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia. The LA-PLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1870–1882.
10. Raal FJ, Stein EA, Dufour R et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331–340.
11. Stoes E, Colquhoun D, Sullivan D et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2541–2548.
12. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 341–350.
13. Blom DJ, Hala T, Bolognese MA 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 1809–1819.
14. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ et al. Efficacy and Safety of Longer-Term Administration of Evolocumab (AMG 145) in Patients With Hypercholesterolemia: 52-Week Results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) Randomized Trial. *Circulation* 2014; 129: 234–243.
15. Jennifer G, Robinson MD, Farnier M et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–1499.
16. Moriarty PM, Jacobson TA, Buckert 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* 2012; 8: 554–561.
17. Stone NJ, Lloyd-Jones DM Lower LDL cholesterol is better, but it matter show you get there, and in whom. *N Engl J Med* 2015 Mar 15; [e-pub]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1502192>.
18. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014; 28: 281–289.
19. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to
20. Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–2397.

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM

✉ rceska@lf1.cuni.cz

Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK
a VFN Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 8. 10. 2015