

Současné a budoucí trendy v léčbě dyslipidemií

Michal Vrablík

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

Souhrn

Hypolipidemická léčba je součástí prevence i léčby cévních onemocnění způsobených aterosklerózou. Nové směry strategií k modifikaci metabolismu plazmatických lipoproteinových hladin potřebujeme s ohledem na nové poznatky, které snižují cílové hodnoty aterogenních lipidů stále níže i s ohledem na rozšiřující se populaci nemocných, jimž existující léčebné postupy nelze nabídnout. Rozšiřuje se spektrum dosavadních léčiv (nové statiny), přicházejí farmakologické úpravy (rekombinantní lipoproteiny s navázanými statiny), zdokonalené formy používaných léčiv (selektivní modulátory PPAR α receptorů). Mezi nové postupy řadíme i fixní kombinace zavedených léčiv zlepšující adhezenci a intenzifikující lipidy modifikující účinky (statin + ezetimib). Do portfolia hypolipidemik dnes patří i monoklonální protilátky proti PCSK9 (PCSK9 inhibitory). Hlavním směrem budoucího vývoje je biotechnologie využívající principu tzv. antisense terapie, tedy použití specifických oligonukleotidových sekvencí blokujících translaci vybraného proteinu. Tyto cílené terapie cílí např. na apolipoprotein B, apolipoprotein CIII nebo lipoprotein(a) se nacházejí v různých fázích klinických testů. Podobný (ale nikoli totožný) princip představuje využití RNA silencingu – interference s genovou expresí pomocí krátkých úseků dvoušroubovicové RNA (např. inclisiran-siRNA cílící na PCSK9). Novinkami v oblasti hypolipidemické farmakoterapie u nás mohou být i inhibitory mikrosomálního triglyceridy transferujícího proteinu (schváleného pro použití u homozygotů familiární hypercholesterolemie a experimentálně též u familiární chylomikronemie). Zcela nově se testuje malá molekula – inhibitor ATP citrátlyázy, kyselina bempedová, snižující LDL-C o dalších 20 % nad rámec redukce dosažitelné statinem. V širším slova smyslu mezi novinky hypolipidemické farmakoterapie řadíme i možnosti léčby některých vzácných metabolických onemocnění (např. enzymovou náhradní terapii deficitu kyselé lyzozomální lipázy) manifestovaných odchylkami lipoproteinového metabolismu. Všechny uvedené nové směry musí směřovat ke společnému hlavnímu cíli – poklesu výskytu kardiovaskulárních a gastrointestinálních komplikací dyslipidemie. K průkazu těchto účinků směřuje také klinický výzkum.

Klíčová slova: antisense terapie – bempedová kyselina – dyslipidemie – nová hypolipidemika – PCSK9 inhibitory

Current and future trends in the treatment of dyslipidemias

Summary

Lipid-lowering treatment is a part of prevention and treatment of vascular diseases caused by atherosclerosis. We need new strategies for modifying plasma lipoprotein levels in the light of new findings that reduce target lipid levels further lower, as well as the growing population of patients for whom existing treatments cannot be offered. The spectrum of existing drugs (new statins) is widening, pharmacological treatments (recombinant lipoproteins-bound statins), improved forms of established drugs (selective PPAR α receptor modulators) are coming. The new procedures include fixed combinations of established drugs improving adherence and intensifying lipid modifying effects (statin + ezetimibe). The portfolio of lipid-lowering therapies today also includes monoclonal antibodies against PCSK9 (PCSK9 inhibitors). The main direction of future development is biotechnology using the principle of so-called antisense therapy, i.e. the use of specific oligonucleotide sequences blocking the translation of the selected protein. These novel therapies targeting, for example, apolipoprotein B, apolipoprotein CIII, or lipoprotein(a) are in various stages of clinical trials. A similar (but not identical) principle is the use of RNA silencing – interference with gene expression using short sequences of double-stranded RNA (e.g. inclisiran siRNA against PCSK9). Innovations in the field of hypolipidemic pharmacotherapy in our country may also be inhibitors of microsomal triglyceride transfer protein (approved for use in homozygotes for familial hypercholesterolemia and experimentally also for familial chylomicronemia). The small molecule ATP citrate lyase inhibitor, bempedoic acid, decreases LDL-C by a further 20 % over and above the reduction achievable by a statin. In a broader sense, the novelty of hypolipidemic pharmacotherapy includes treatment options for some rare metabolic diseases (eg. enzyme replacement therapy for acid lysosomal lipase deficiency) manifested by lipoprotein metabolism abnormalities. All these new directions must aim at the common main goal of reducing the incidence of cardiovascular and gastrointestinal complications of dyslipidemia. Clinical research also aims to prove these effects.

Key words: antisense therapy – bempedoic acid – dyslipidemia – new lipid-lowering drugs – PCSK9 inhibitors

Úvod

Intervence dyslipidemie (DLP) zůstává základním opatřením v prevenci a léčbě aterosklerotických cévních příhod. Není divu. Dodávka cholesterolu ateroenními lipoproteiny představuje nezbytnou podmínku pro vznik a vývoj aterosklerotické léze arteriální stěny [1]. Novinky se týkají nejenom vývoje léčiv ovlivňujících různé stupně metabolické přeměny plazmatických lipidů a lipoproteinů, ale také strategií léčby a nevynechávají ani léčebné cíle. Ty byly reformulovány novými doporučeními postupy, které evropské společnosti představily v průběhu výročního sjezdu Evropské kardiologické společnosti v září 2019. Co tedy přinese budoucnost v oblasti intervence dyslipidemií?

Vývoj nových přípravků k ovlivnění dyslipidemie odráží celkovou situaci v oblasti přípravy nových léčiv. V současnosti je před uvedením do běžného použití nutné mít k dispozici jednoznačné důkazy o jejich bezpečnosti a účinnosti. Proces klinického hodnocení se změnil a do praxe se dostává jenom zlomek z testovaných molekul. Zajímavé je, že některé přípravky ujdou na cestě od objevení ke konečnému zastavení jejich výzkumu poměrně dlouhou cestu. Nedávné zkušenosti nás poučily, že v oblasti terapií modifikujících lipidy nelze předpokládat úspěch ve smyslu snížení rizika cévních komplikací pouze na základě zhodnocení změn lipidových koncentrací. Proto i následující oddíl shrnuje údaje platné v dnešní době i s vědomím, že se mohou změnit relativně rychle.

Statiny neřekly poslední slovo

Přestože statiny používáme rutině již 30 let, lze jimi pojednání o novinkách v oblasti hypolipidemik začít. Na český trh sice stále ještě nedorazil, ale v zahraničí se již kumulují pozitivní zkušenosti s pitavastatinem, posledním z rodiny statinů. Jeho „domovským teritoriím“ je Japonsko, odkud také pochází většina dokumentace jeho klinického účinku. Co nabízí nového ve srovnání s běžně užívanými statiny? Ve srovnání s atorvastatinem mírně příznivější ovlivnění koncentrací HDL-cholesterolu (HDL-C) při srovnatelné kontrole hladin LDL-cholesterolu (LDL-C) [2]. Navíc studie sledující diabetiky 2. typu naznačily možnost příznivého vlivu pitavastatinu na renální funkci. Rovněž se zdá mírně příznivější vliv pitavastatinu na glukózovou homeostázu a riziko vzniku diabetu ve srovnání s ostatními statiny [3]. Kdyby nic dalšího, pitavastatin by mohl rozšířit portfolio „silných“ statinů (umožňujících redukci LDL-cholesterolu o nejméně 40 %), a být tak další možností pro pacienty netolerující současně dostupné přípravky. Zatím jeho uvedení na trh v Česku však plánováno není.

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, v němž inhibují zánetlivou reakci a stabilizují plát „zevnitř“. První údaje z testů tohoto principu pocházejí z myšího modelu, ale lze předpokládat, že u člověka dojde k vychytávání na-

nopartikulí HDL také hepatocytem, a tím ke zvýšení intracelulární koncentrace statinu s výslednou silnější inhibicí HMG-CoA reduktázy [4].

Než však přijde tato éra pokročilých biotechnologií, můžeme se „těšit“ z novinek v oblasti statinů v podobě jejich zařazení do fixních kombinací. Kromě fixních kombinací s ezetimibem, které posilují LDL-C snižující efekt a v poslední době je máme k dispozici i s vysoce účinnými statiny (atorvastatin a rosuvastatin), využíváme fixní kombinace (simva)statin + fenofibrát u pacientů s hypertriglyceridemií i přes režimová opatření a monoterapii statinem. S výhodou lze použít i fixní kombinace statinů s antihypertenzivy: kromě dvojkombinací atorvastatin + amlodipin, etablované na trhu již delší dobu, máme k dispozici i trojkombinaci perindopril + amlodipin + atorvastatin inspirovanou úspěšnou studií ASCOT a vhodnou pro široké spektrum pacientů s dyslipidemií a hypertenzí. V nejbližší době se spektrum fixních kombinací k intervenci DLP a hypertenze rozšíří o další dvojkombinace: rosuvastatin + valsartan a atorvastatin + perindopril. Obě dobře použitelné pro zahajování farmakologické intervence u hypertoniků nedosahujících cílových hodnot LDL-C při nefarmakologické léčbě. V souhlase s doporučeními postupy lze opakovat, že zařazení fixní kombinace má být preferováno vždy, když je taková kombinace k dispozici, neboť se jedná o nejjednodušší způsob posílení adherence k terapii [5].

Patří do textu o novinkách v hypolipidemické farmakoterapii ještě ezetimib?

Leckdo by na výše položenou otázku odpověděl jednoznačně negativně. Jistě, ezetimib jako zatím jediný zástupce třídy selektivních inhibitorů absorpce cholesterolu bloádou specifického transportního proteinu (NPL1C1) v kartáčovém lemu enterocytů rozhodně není novou molekulou. Přesto do tohoto textu patří. Není to dlouho, kdy bylo jeho použití podpořeno výsledky morbiditně-mortalitní studie (IMPROVE-IT – Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), která opět demonstrovala, že zejména ve skupině extrémně rizikových pacientů je benefit z dalšího snížení LDL-C jistě významný [6]. Ezetimib nově obsahuje také fixní kombinace s vysoce účinnými statiny (atorvastatinem a rosuvastatinem). Připomeňme, že maximální dávka rosuvastatinu ve fixní kombinaci s ezetimibem představuje nejvyšší „konvenční“ intenzitu LDL-C snižující léčby. Její širší využití (i jako základu pro podávání biologické léčby DLP) považujeme za žádoucí nejbližší budoucnost hypolipidemické léčby. Ne v pravém slova smyslu novinkou, ale z hlediska klinické využitelnosti ezetimibu je fakt, že k 1. září 2019 byly schváleny nové podmínky úhrady a (konečně) padlo omezení preskripce pouze na specialisty. Od září tedy ezetimib může předepisovat každý lékař (z nechirurgických oborů), a to v souladu s aktuálně platnými doporučeními postupy. Připomeňme, že dosud úhradové podmínky pro eze-

timib vyžadovaly vyšší hladiny LDL-C než ty uznané guidelines pro jednotlivé rizikové kategorie. Ale z posledně uvedeného se nebudeme těšit dlouho. Nové doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu DLP evropských společností opět změnilly doporučené cílové hodnoty LDL-C, a tak se lipidová kritéria v úhradových podmínkách ezetimibu znovu stala neaktuální [7].

Fibráty: staré avšak (selektivně) stále dobré

Agonisté PPAR α receptorů – fibráty – nadále patří k farmakologickým možnostem ovlivnění dyslipidemie charakterizované kumulací aterogenních na triglyceridy bohatých částic. Typicky se s touto situací setkáváme u inzulinorezistentních diabetiků. Vhodnost zařazení fibrátu signalizuje trvalý hypertriglyceridemie. Zatím poslední „novinkou“ v této lékové třídě byl fenofibrát ve formě nanočástic. Dalším zmenšením částic fenofibrátu se zlepšuje biologická dostupnost, a tím i účinnost léčiva, což umožňuje při zachování účinku snížit množství podávané účinné látky. Nezanedbatelný může být také fakt, že nanofenofibrát lze užívat bez souvislosti s jídlem, a tím se zjednodušuje schéma podávání. Nanofenofibrát je také součástí první fixní kombinace (simva)statinu s fibrátem.

Zásadnější inovací možností ovlivnění lipidového metabolismu prostřednictvím regulace funkce peroxisomal proliferator-activated receptorů (PPAR) jsou tzv. selektivní modulátory PPAR (SPPARM). Cílem vývoje těchto látek je zvýšení žádoucí účinnosti za současného potlačení nežádoucích reakcí agonizace ostatních subtypů PPAR (γ/δ). Nadto by SPPARM měly mít lepší tkáňovou specifitu [8]. První selektivní modulátor PPAR α – pema-fibrát (K-877) postoupil do 3. fáze klinických zkoušek. První výsledky srovnávající fenofibrát a pema-fibrát ukazují na rozdíly v účinnosti i spektru dalších efektů, které naznačují možné budoucí využití třídy SPPARMa modulatorů u pacientů s inzulinovou rezistencí a nealkoholickým steatotickým jaterním onemocněním (NAFLD), [tab \[9\]](#).

Inhibitory proprotein konvertázy subtilizin-kexin 9 (PCSK9 inhibitory)

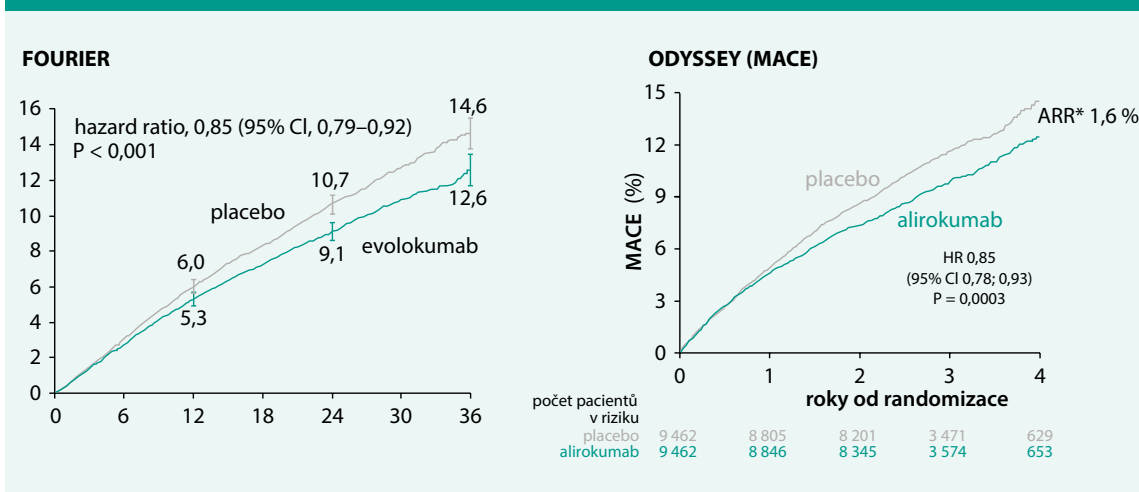
Již rok v klinickém použití v Česku máme monoklonální protilátky proti PCSK9, enzymu, který zásadním způsobem reguluje homeostázu LDL receptorů, a tím i koncentraci LDL-C a dalších aterogenních lipoproteinů.

PCSK9 inhibitory jsou podávány ve formě subkutánních injekcí 1krát za 2–4 týdny. Dávkování alirokumabu

Tab. Srovnání účinnosti a bezpečnosti pema-fibrátu oproti fenofibrátu – 12 týdnů, 224 pacientů s aterogenní dyslipidemií. Upraveno podle [9]

parametr	pema-fibrát (100 μ g 2krát denně)	fenofibrát (100 mg 1krát denně)
TG (% pokles proti vstupní hodnotě)	-69,9	-59,2
HDL-C (% změna proti vstupní hodnotě)	18,2	14,3
ALT (IU/l)	-7,6	-4,2
GGT (IU/l)	-24,6	-4,2
změna kreatininu v séru (mg/dl)	0,013	0,086
změna homocysteinu (nmol/l)	0,16	2,21

Graf 1. Vliv PCSK9 inhibitorů na výskyt primárního sledovaného cíle v mortalitních studiích. Upraveno podle [11]



je 75–150 mg/2 týdny, ev. 300 mg 1krát měsíčně, evolokumab je podáván v dávce 140 mg à 2 týdny nebo 420 mg à 4 týdny.

Nebudeme se v tomto textu zabývat detailním rozbořením opakovaně prezentovaných a diskutovaných výsledků PCSK9 inhibice na hladiny plazmatických lipidů a lipoproteinů (pro přehled [10]). Připomeňme, že po přidání k maximální tolerované léčbě statinem nebo statinem s ezetimibem snižují alirokumab i evolokumab koncentrace LDL-C až o 50–60 %. V souladu s tím klesá i koncentrace apolipoproteinu B a non-HDL-C, citlivých ukazatelů celkového aterogenního rizika spojeného s DLP. Velmi důležitý je efekt PCSK9 inhibitorů na hladiny lipoproteinu(a), ty při této léčbě bývají nižší až o 30 %. Všechny zmíněné příznivé účinky zprostředkují studiemi dokumentované snížení rizika kardiovaskulárních komplikací (graf 1) [11,12].

PCSK9 inhibitory mají i další společné vlastnosti. 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.

Klinické použití PCSK9 inhibitorů určují především úhradové a preskripční podmínky platné v Česku [10]. Kromě toho, že se jedná o léčbu centrovou (aktuálně existuje 18 center zajišťujících jejich preskripci, viz např. <www.athero.cz>), musí být splněna řada podmínek. V první řadě se jedná o nedostatečnou kompenzaci dyslipidemie charakterizovanou jako koncentraci LDL-C > 3 mmol/l v kontextu sekundární prevence nebo > 4 mmol/l u nemocných s familiární hypercholesterolemii v prevenci primární. To vše samozřejmě za předpokladu, že nemocný užívá maximální (tolerovanou) léčbu statinem, případně v kombinaci s ezetimibem. Většinou diskutujeme o bariérách a obtížích při indikaci PCSK9 in-

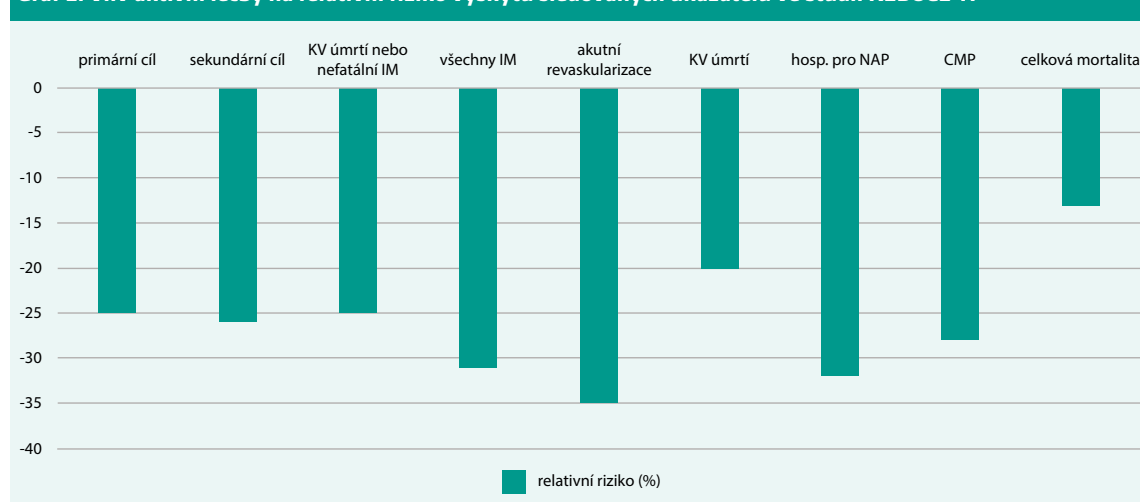
hibitorů, ale roční zkušenosti většiny center jsou spíše pozitivní: kapacity nebyly zatím naplněny a v řadě nejasných případů se daří úhradu přípravků prosadit v diskusi s revizními lékaři zdravotních pojišťoven. Původní obavy ze „zničujícího“ vlivu inhibitorů PCSK9 na rozpočet se rovněž nenaplnují, léčba je nákladná, ale v konečném důsledku srovnatelně s „běžnými“ postupy u diabetiků léčených moderními antidiabetickými strategiemi. Proto je další nejbližší budoucností praxe hypolipidemické léčby u nás jistě větší snaha o využití inhibice PCSK9 u pacientů, kteří jsou vzdáleni cílovým hodnotám.

Výše uvedené odstavce se věnovaly farmakoterapii DLP, s níž se setkáváme v každodenní praxi. Existuje však řada dalších postupů, o nichž bychom měli být informováni, také protože řada pacientů ani kombinací výše uvedených hypolipidemik nedosáhne doporučených cílových hladin.

Omega-3 mastné kyseliny: patří mezi hypolipidemika?

Ani omega-3 mastné kyseliny (omega-3 MK) rozhodně nepatří mezi novinky. Velmi dlouho se diskutuje význam jejich suplementace z hlediska ovlivnění různých mechanismů aterogeneze a dalších způsobů kardiovaskulárního poškození [13]. V gramových dávkách denně snižují koncentrace triglyceridů, a proto se tradičně řadí mezi hypolipidemika. Studie s omega-3 MK mají řadu nedostatků a jejich postavení v kardiologii prochází obdobími nadšení a skepse. Novou vlnu zájmu o ně spustila publikace výsledků studie REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events With Icosapent Ethyl–Intervention Trial) [14]. Studie zařadila 8 179 velmi vysoce rizikových osob (více než 70 % s anamnézou KV onemocnění: 60 % diabetiků). Jako další vstupní kritérium museli zařazení pacienti splnit podmínku vyšších triglyceridů (medián jejich koncentrace při zahájení byl 2,44 mmol/l). Jako zástupce omega-3 MK byl použit etyl ester EPA (E-EPA – icosapent etyl) – vysoce purifikovaný derivát EPA s lepší bio-

Graf 2. Vliv aktivní léčby na relativní riziko výskytu sledovaných ukazatelů ve studii REDUCE-IT



logickou dostupností. Navíc dávka použitá v projektu REDUCE-IT byla podstatně vyšší než v dříve komentovaných studiích – 4 g denně rozdělené do 2 dávek. Relativní riziko primárního sledovaného cíle (KV úmrtí, IM, CMP, revaskularizace, NAP) bylo ve srovnání s placebem sníženo o 25 % (KV příhoda se vyskytla u 17,2 % aktivně léčených a 22 % pacientů užívajících placebo). Sekundární léčebný cíl (KV úmrtí, IM, CMP) léčba E-EPA redukovala o 26 %. Jednotlivé složky hodnocených cílových ukazatelů se rovněž při léčbě aktivní léčbou dařilo příznivě ovlivnit, jak přehledně shrnuje [graf 2](#).

Studie REDUCE-IT po delší době přináší další důkaz ve prospěch podávání omega-3 MK a přidává důkazy na stranu prací dokládajících kardiovaskulární benefit takové suplementace. Co tedy stojí za úspěchem studie REDUCE-IT? Nikdo přesně neví, pravděpodobně se jedná o kombinaci účinku protizánětlivého, antitrombogenního a hypolipidemického.

Jak tedy dále s omega-3 MK? V souhlase s úrovní (a rozporuplností) důkazů se v doporučených postupech můžeme dočíst, že podávání omega-3 MK je bezpečné a jistě má být zváženo (v dávkách 3–4 g denně) u osob s významnou hypertriglyceridemií [15]. O dalším osudu omega-3 MK z hlediska jejich použití ke snížení KV rizika rozhodne další z velkých studií sledujících nový přípravek omega-3 MK – Epanova® [16]. Epanova představuje směs hydrolyzovaných omega-3MK, které na rozdíl od běžných formulí s estery EPA a DHA nevyžadují další hydrolyzu ve střevě, a tím se zvyšuje jejich biologická dostupnost a klesá závislost vstřebávání na dalších složkách potravy. Studie STRENGTH (STatin Residual Risk Reduction With EpaNova in HiGh CV Risk PatienTs With Hypertriglyceridemia) testuje v placebem kontrolovaném uspořádání přidání 4 g epanova do medikace pacientů ve velmi vysokém KV riziku s hypertriglyceridemií v rozmezí 2–5,6 mmol/l. Do studie bylo randomizováno více než

13 000 pacientů, kteří by nám měli poskytnout další dílek (spíše větší díl) navigační mapy, která nás povede k zařazení omega-3 MK na správné místo postupů hypolipidemické léčby a kardiovaskulární prevence.

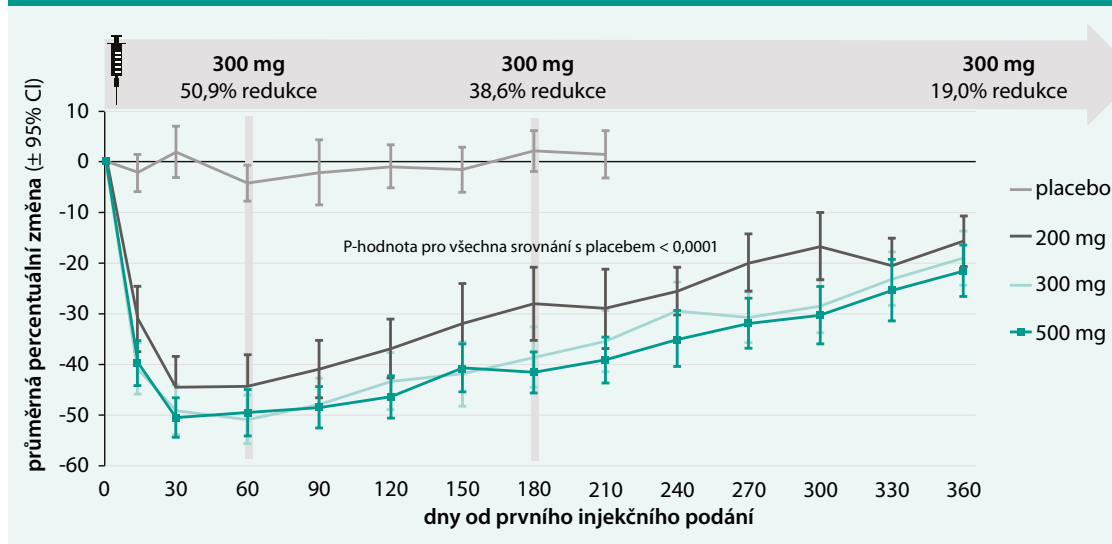
Antisense terapie k ovlivnění hladin aterogenních lipoproteinů

Antisense postupy využívají inhibice translace proteinů důležitých pro produkci aterogenních lipoproteinových částic. Principem je příprava oligonukleotidů komplementárních k úsekům přirozeně se vyskytující mRNA, např. pro apolipoprotein B nebo apolipoprotein(a). V zásadě však lze tímto způsobem cílit na jakoukoli bílkovinu vystupující v metabolismu plazmatických lipidů, a tak jej modifikovat. Takto uměle připravené oligonukleotidy se pak na principu párování RNA bází „nalepí“ na přirozenou mRNA, a zabrání translaci proteinu. Oligonukleotidy se podávají parenterálně, většinou subkutánně v nejméně několikátých denních intervalech [17].

První reprezentant tohoto přístupu, mipomersen – antisense oligonukleotid snižující produkci apolipoproteinu B. Jak dokumentovaly studie na nemocných s familiární hypercholesterolemií, může tato nová terapeutická možnost přinést léčeným jedincům další pokles koncentrací aterogenních lipidů o 50 % [18]. Mipomersen je registrován a používán v USA pro terapii homozygotů familiární hypercholesterolemie, v Evropě jeho uvedení do klinické praxe nepovolila Evropská léková agentura pro relativně vyšší výskyt nežádoucích účinků (zejména nežádoucí reakce v místě vpichu).

Antisense přístup aktuálně prochází testováním i v dalších oblastech lipidologie. Do pokročilé fáze klinického výzkumu postoupil oligonukleotid blokující translaci apo-proteinu(a), zásadní strukturální komponenty vysoce aterogenního lipoproteinu(a). Jeho koncentrace tato terapie redukuje až o 80 %, což je efekt srovnatelný s extrakorpor-

Graf 3. siRNA interferující s genem pro PCSK9 (inclisiran) a vliv na hladiny LDL-C v čase



rální eliminaci Lp(a) pomocí lipoproteinové aferézy [19]. Podobně zajímavé výsledky nabízí i antisense terapie zaměřené proti apoproteinu CIII, důležitému blokátoru funkce lipoproteinové lipázy. Jeho inhibice zlepšuje clearance aterogenních na triglyceridy bohatých remnantních částic a vede k významným změnám triglyceridemie i modifikaci dalších lipoproteinových parametrů. Volanesorsen prošel prvními klinickými testy úspěšně: jeho podávání u pacientů s (velmi vzácnou) familiární chylomikronemií snižovalo koncentrace triglyceridů o 75 %. Podobně jako ostatní antisense molekuly se podává subkutánně s frekvencí 1krát týdně [20]. Volanesorsen je první antisense terapií schválenou Evropskou lékovou agenturou (EMA) pro použití právě u pacientů s familiární chylomikronemií.

Obdobný princip jako je antisense terapie se uplatní i v případě použití tzv. small interfering RNA (siRNA). Jedná se o sekvence dvoušroubovice RNA schopné inhibovat nitrobuněčnou expresi genů specificky podle použité sekvence nukleotidů. Tento princip využívá terapie inclisiranem – specifickým fragmentem RNA namířeným proti mRNA PCSK9 proteinu. Máme k dispozici první klinickou studii, která dokumentovala nejen přesvědčivý (pokles LDL-C až o polovinu), ale především neuvěřitelně dlouhodobý efekt (za 6 měsíců po podání léčiva se hladina LDL-C stále udržovala na úrovni o 38,6 % nižší než před léčbou), graf 3 [21].

Ovlivnění dyslipidemie v kontextu vzácných onemocnění

Řada vzácných metabolických poruch postihuje i metabolismus plazmatických lipoproteinů, což někdy může být hlavní abnormalita vedoucí ke stanovení správné diagnózy vzácného onemocnění. Typickým příkladem může být deficiencie lyzozomální kyselé lipázy (LAL-D). Jedná se o vzácné autosomálně recesivně dědičné strádání onemocnění lyzozomů charakterizované progresivní akumulací cholesterolových esterů a triglyceridů v játrech, slezině a dalších orgánech. Typickým laboratorním nálezem u pacientů s LAL-D je dyslipidemie často fenotypově neodlišitelná od familiární hypercholesterolemie (těžká izolovaná hypercholesterolemie), která bývá spojena s akcelerovanou aterosklerózou a předčasnou manifestací kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Klinický obraz je heterogenní, od fulminantního průběhu v časném dětství, po benigní parciální deficienci enzymu. Léčba choroby (a s ní spojené dyslipidemie) v indikovaných případech spočívá v podávání rekombinantního humánního LAL enzymu (sebelipáza α). Terapie podávaná parenterálně 1krát týdně vede k rychlému poklesu aminotransferáz. V první fázi sice zvyšuje hladinu celkového a LDL-C a TG, což je obrazem mobilizace lipidů akumulovaných v hepatocytech. Po dlouhodobé léčbě podávané 2krát měsíčně došlo prakticky k normalizaci aminotransferáz a lipidogramu (pokles LDL-C o 52 %, TG o 40 %, vzestup HDL-C o 37 %) při velice dobré toleranci terapie [22].

Enzymová náhradní terapie pomocí rekombinantního enzymu lecitin-cholesterol-ester-transferázy (LCAT), jehož

působením se zvyšuje hladina HDL-cholesterolu, byla testována na 16 pacientech se stabilní aterosklerózou. Kromě očekávaného příznivého vlivu na lipidové hladiny studie dokumentovala velmi dobrý bezpečnostní profil [23].

Principy biotechnologií lze využít samozřejmě i v širším kontextu intervence metabolických odchylek. Příkladem mohou být data o využití podávání syntetického analoga proteinu FGF21 (Fibroblast Growth Factor 21), který působí jako regulátor energetického, glukózového i lipidového metabolismu. Subkutánní aplikace 3–20 mg syntetického analoga tohoto proteinu s kódem LY2405319 u 47 diabetiků 2. typu po dobu 1 měsíce vedla k poklesům LDL-C o 20–30 %, zvýšení HDL-C o 15–20 % a snížení triglyceridemie o 44 % [24]. Navíc byly příznivé a v závislosti na dávce ovlivněny další laboratorní ukazatele i tělesná hmotnost. Všechny uvedené postupy včetně antisense strategií můžeme považovat za vysoce selektivní a cílenou léčbu. Z toho vyplývá relativně nižší riziko nežádoucích účinků a vysoká efektivita uvedených postupů. Na druhou stranu je zřejmé, že ze současného hlediska se zatím jedná o technologie budoucnosti, s nimiž se učíme zacházet. Principy terapií jsou jednoznačně bezpečné, na druhé straně se pomocí cílených terapií můžeme dozvědět o dosud netušených funkcích intervenovaných proteinů. I s tímto vědomím zůstane cílená léčba na předním místě budoucího vývoje nejen pro terapii vzácných onemocnění.

Inhibitory mikrosomálního triglyceridy transferujícího proteinu

Inhibitory mikrosomálního triglyceridy transferujícího proteinu (MTP) zprostředkovává přenos lipidů na apolipoprotein B, a zodpovídá tak za postprandiální tvorbu chylomikronů ve střevní mukóze a dalších na TG bohatých částic vznikajících v hepatocytech (což jsou také místa maximální exprese MTP). Tím ovlivňuje i ostatní lipoproteinové podtypy vznikající v kaskádě následující metabolické přeměny. V současnosti je jediným regulátorem schváleným zástupcem této lékové třídy lomitapid (Lojuxta®). Zcela zásadní je, že mechanismus účinku lomitapidu nevyžaduje zapojení LDL receptoru (na rozdíl od většiny ostatních terapií), a je tedy vhodný i pro tzv. receptor negativní homozygoty FH (pacienty, kteří nemají vůbec žádný detekovatelný protein odpovídající LDL receptoru). Lomitapid má po perorálním podání relativně malou systémovou biologickou dostupnost (okolo 7 % s ohledem na velký first-pass effect při průchodu játry), do jeho metabolismu je zapojeno více izoenzymů cytochromu P450 (nejvíce CYP3A4), současně působí jako inhibitor těchto enzymů i p-glykoproteinu. Jeho lékové interakce se podobají těm, které jsou známy u statinů. Lomitapid je kontraindikován spolu se silnými inhibitory CYP3A4 (klaritromycin, azolová antimykotika), dávku je nutné redukovat při současném podávání se středně silnými inhibitory tohoto izoenzymu, mezi něž patří i atorvastatin. Eliminace lomitapidu probíhá ze dvou třetin močí a z jedné třetiny stolicí [25].

Úvodní dávka lomitapidu 5 mg je ve 2týdenních intervalech zvyšována o 10 mg dle tolerance až k cílové

maximální dávce 60 mg denně. Většina pacientů uvádí zejména při úvodu terapie dyspeptické obtíže, které se ale významně méně vyskytují u těch, kteří řádně dodržují dietní režim (omezení příjmu tuků v dietě snižuje steatoreu). Pozitivní je i zjištění dlouhodobých studií, které prokázaly stabilizaci zvýšeného obsahu jaterního tuku přibližně po 26 týdnech podávání bez dalšího progresu jaterní steatózy [26]. Lomitapid je schválen i v Česku pro léčbu homozygotů familiární hypercholesterolemie (nebo heterozygotů s homozygotním fenotypem) pro použití v kombinaci s ostatními terapeutickými možnostmi snižování hodnot LDL-cholesterolu včetně lipoproteinové aferézy. S ohledem na extrémní cenu (roční náklady činí přibližně 5–6 mil. Kč) nebyla léčba v této indikaci u nás nikomu schválena.

Bempedová kyselina: snižování hladin LDL-C nejen pro pacienty se statinovou intolerancí

Mezi malé molekuly ovlivňující metabolismus plazmatických lipoproteinových částic patří i inhibitor ATP citrát lyázy – enzymu zodpovědného za katalýzu jednoho z kroků biosyntézy cholesterolu – bempedová kyselina. Ta zasahuje do kaskády chemických reakcí biosyntézy cholesterolu o několik kroků dříve než statiny, které tedy může ve svém účinku doplnit. Bempedonát je proléčivo, které ke konverzi na vlastní účinnou formu potřebuje specifický enzym acyl-koenzym A syntetázu mastných kyselin s dlouhým řetězcem. Tento aktivační enzym se však vyskytuje výhradně v hepatocytech, a proto je účinek omezen žádoucím způsobem právě na jaterní buňku. Při podávání bempedové kyseliny se zvyšuje koncentrace kyseliny močové při kompetici aktivní látky o renální transportní mechanismy s urátem. Stejný mechanismus vede k poklesu glomerulární filtrace. Bempedová kyselina se podává 1krát denně v uniformní dávce 180 mg [27]. Testování probíhá v různých uspořádáních v posledních 5 letech a ukazuje slibné výsledky i v rizikových populacích s intolerancí statinů. U nemocných s anamnézou intolerance léčených ezetimibem vedlo přidání bempedonátu k další redukci LDL-C o téměř 30 %. Nejvíce informací zatím přineslo roční sledování účinnosti a bezpečnosti bempedové kyseliny ve studii CLEAR [28]. V té autoři sledovali více než 2 000 velmi vysoce rizikových nemocných léčených statiny – polovina z nich dokonce intenzivní statinovou terapií – a dokumentovali velmi dobrou bezpečnost a toleranci léčby, která vedla k dalšímu poklesu LDL-C o téměř 20 %. V souladu s pozorováním předchozích prací autoři uvádějí vyšší incidenci dny, asymptomatické hyperurikemie a pacientů s poklesem odhadované glomerulární filtrace v aktivně léčené skupině. Tyto negativní metabolické účinky „vyvažuje“ tendence k nižšímu výskytu poruch glukózové homeostázy. Zatím publikované výsledky studie CLEAR musíme brát jako důkaz pro možné využití bempedové kyseliny nejen u pacientů s intolerancí statinů, ale i u těch, kteří monoterapií statinem nedosáhnou cílových hodnot LDL-C. Bempedová kyselina je navíc testována i ve formě fixní kombinace s ezetimibem, která představuje efektivní

nestatinovou možnost snižování LDL-C u těch s intolerancí či kontraindikací podávání statinu [29].

Závěr

Nové postupy lipidy modifikujících terapií zahrnují i další směry, než jsme probrali v textu výše. Patří mezi ně použití nutraceutik – koncentrátů složek potravy různými mechanismy ovlivňující lipoproteinový metabolismus nebo metodiky extrakorporální eliminace lipoproteinů (lipoproteinová aferéza). O transplantaci jater bychom také mohli hovořit jako o způsobu terapie u homozygotů familiární hypercholesterolemie. Léčebných možností přibývá ve všech odvětvích medicíny a „lipidologie“ není výjimkou. Nečekáme, že se objeví nové statiny – hypolipidemika s prakticky univerzální účinností – ale nové lipidy modifikující terapie jistě potřebujeme a v rámci rozvoje personalizované medicíny se pro všechny najde uplatnění.

Podpořeno MZ ČR – RVO VF64165.

Literatura

1. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27(5): 473–483. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1097/MOL.0000000000000330>>.
2. Hoy SM. Pitavastatin: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17(2): 157–168. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1007/s40256-017-0213-8>>.
3. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis* 2015; 241(2): 409–418. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.001>>.
4. Zhang X, Huang G. Synthetic lipoprotein as nano-material vehicle in the targeted drug delivery. *Drug Deliv* 2017; 24(Suppl 1): 16–21. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1080/10717544.2017.1384518>>.
5. Widimský J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Hypertenze a KV prevence 2018; 7(Suppl 1): 1–20. Dostupné z WWW: <<http://www.hypertension.cz/sqlcache/widimsky-1-hypertenze-kv-prevence-2018.pdf>>.
6. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP et al. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(8): 911–921. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.jacc.2016.11.070>>.
7. Šatný M, Vrablík. Desatero použití ezetimibu aneb stručný průvodce jeho použitím v současnosti. *AtheroRev* 2019; 4(3): 161–165.
8. Fruchart JC, Santos RD, Aguilar-Salinas C et al. The selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARα) paradigm: conceptual framework and therapeutic potential: A consensus statement from the International Atherosclerosis Society (IAS) and the Residual Risk Reduction Initiative (R3i) Foundation. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1): 71. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1186/s12933-019-0864-7>>.
9. Ishibashi S, Arai H, Yokote K et al. K-877 Study Group. Efficacy and safety of pemaifibrate (K-877), a selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator, in patients with dyslipidemia: Results from a 24-week, randomized, double blind, active-controlled, phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2018; 12(1): 173–184. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.jacl.2017.10.006>>.
10. Česka R, Táborský M, Vrablík M. Společné stanovisko odborných společností k preskripci PCSK9 inhibitorů. *Vnitř Lék* 2019; 64(12): 1131–1136.
11. 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. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1056/NEJMoa1500858>>.

12. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. [ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators]. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2018; 379(22): 2097–2107. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1056/NEJMoa1801174>>.

13. Vrablík M, Prusíková M, Šnejdrlová M et al. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease risk: do we understand the relationship? Physiol Res 2009; 58(Suppl 1): S19–S26.

14. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. [REDUCE-IT Investigators]. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019; 380(1): 11–22. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1056/NEJMoa1812792>>.

15. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. [ESC Scientific Document Group]. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1093/eurheartj/ehw272>>.

16. Nicholls SJ, Lincoff AM, Bash D et al. Assessment of omega-3 carboxylic acids in statin-treated patients with high levels of triglycerides and low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Rationale and design of the STRENGTH trial. Clin Cardiol 2018; 41(10): 1281–1288. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1002/clc.23055>>.

17. Yamamoto T, Wada F, Harada-Shiba M. Development of Antisense Drugs for Dyslipidemia. J Atheroscler Thromb 2016; 23(9): 1011–1025. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.5551/jat.RV16001>>.

18. Ricotta DN, Frishman W. Mipomersen: A Safe and Effective Antisense Therapy Adjunct to Statins in Patients with Hypercholesterolemia. Cardiol Rev 2012; 20(2): 90–95. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1097/CRD.0b013e31823424be>>.

19. Vogt A. Lipoprotein(a)-antisense therapy. Clin Res Cardiol Suppl 2019; 14(Suppl- 1): 51–56. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1007/s11789-019-00096-2>>.

20. Warden BA, Duell PB. Volanesorsen for treatment of patients with familial chylomicronemia syndrome. Drugs Today (Barc) 2018; 54(12): 721–735. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1358/dot.2018.54.12.2899384>>.

21. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med 2017; 376(15): 1430–1440. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1056/NEJMoa1615758>>.

22. Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D et al. Lysosomal acid lipase deficiency – an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. Atherosclerosis 2014; 235: 21–30. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003>>.

23. Shamburek RD, Bakker-Arkema R, Shamburek AM et al. Safety and Tolerability of ACP-501, a Recombinant Human Lecithin: Cholesterol Acyltransferase, in a Phase 1 Single-Dose Escalation Study. Circ Res 2016; 118(1): 73–82. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306223>>.

24. Gaich G, Chien JY, Hu F et al. The Effects of LY2405319, an FGF21 Analog, in Obese Human Subjects with Type 2 Diabetes. Cell Metabolism 2013; 18(3): 333–340. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.cmet.2013.08.005>>.

25. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. Lancet 2013; 381(9860): 40–44. Dostupné z DOI: <[http://doi: 10.1016/S0140-6736\(12\)61731-0](http://doi: 10.1016/S0140-6736(12)61731-0)>.

26. Alonso R, Cuevas A, Mata P. Lomitapide: a review of its clinical use, efficacy, and tolerability. Core Evid 2019; 14: 19–30. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.2147/CE.S174169>>.

27. Bilen O, Ballantyne CM. Bempedoic Acid (ETC-1002): an Investigational Inhibitor of ATP Citrate Lyase. Curr Atheroscler Rep 2016; 18(10): 61. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1007/s11883-016-0611-4>>.

28. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients with Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. J Am Heart Assoc 2019; 8(7): e011662. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1161/JAHA.118.011662>>.

29. Khan SU, Michos ED. Bempedoic acid and ezetimibe – better together. Eur J Prev Cardiol 2019; 2047487319864672. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1177/2047487319864672>>. [Epub ahead of print]

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

✉ michal.vrablik@lf1.cuni.cz

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

www.int3.lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce 30. 7. 2019

Přijato po recenzi 23. 9. 2019