

Jaké nové léky můžeme očekávat v léčbě dyslipidemií?

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Hypolipidemická léčba představuje v současnosti základ strategie ke snížení rizika kardiovaskulární příhody. Jejich kombinací můžeme toto riziko snížit v některých případech nad rámec možností monoterapie. Přesto řada nemocných nedosahuje potřebného snížení aterogenních lipidů v séru i při využití všech dostupných možností léčby. Aktuálně probíhá intenzivní výzkum a ve fázi klinických zkoušek je řada nových léčiv ovlivňujících hladiny LDL-cholesterolu (mipomersen, eprotirome, inhibitory PCSK-9), HDL-cholesterolu (CETP inhibitory, analoga apoA1) či triglyceridů (všechna již uvedená léčiva a inhibitory MTP). Potvrdí-li se teoretické předpoklady a projdou-li nové molekuly náročným klinickým testováním úspěšně, dočkáme se my i naši pacienti nových možností snížení rizika aterosklerotických cévních komplikací.

Klíčová slova: dyslipidemie, hypolipidemika, mipomersen, eprotirom, trapiby, kardiovaskulární riziko.

What new drugs to expect in treating dyslipidaemia?

At present, hypolipidaemic treatment is an essential strategy to reduce the risk of a cardiovascular event. By combining treatments, this risk can be reduced beyond the possibilities of monotherapy in some cases. Still, a number of patients fail to achieve a desirable reduction in atherogenic serum lipids even despite using all available treatment options. Intensive research is currently under way and a number of new drugs affecting the levels of LDL-cholesterol (mipomersen, eprotirome, PCSK-9 inhibitors), HDL-cholesterol (CETP inhibitors, apoA1 analogue) or triglycerides (all the above-mentioned drugs and MTP inhibitors) are in the phase of clinical trials. If the theoretical assumptions are correct and if the new molecules pass demanding clinical testing successfully, we as well as our patients will live to see new possibilities of reducing the risk of atherothrombotic vascular complications.

Key words: dyslipidaemia, hypolipidaemic drugs, mipomersen, eprotirome, trapibs, cardiovascular risk.

Statiny, fibráty, ezetimib, niacin, pryskyřice – toto jsou léčiva, která používáme v každodenní praxi k modifikaci hladin aterogenních sérových lipidů a především ke snížení kardiovaskulárního rizika. V každé z uvedených tříd (kromě selektivních inhibitorů intestinální resorpce cholesterolu) nalezneme několik zástupců a navíc kombinací více hypolipidemik z různých tříd vzniká velké množství léčebných možností. Přesto jsou úvahy o nových léčivech snižujících výskyt oběhových komplikací aterosklerózy zásahem do metabolismu krevních lipidů a lipoproteinů zcela na místě. Nejen protože vývoj několika z nich se dostává do posledních fází klinických zkoušek, ale hlavně protože i přes současné možnosti hypolipidemické farmakoterapie (včetně kombinací léčby) není často dosaženo potřebného efektu – pacienti nedosahují cílových hodnot, efektivita stávajících hypolipidemik k ovlivnění některých lipoproteinových podtříd není dostatečná a nedostatečná compliance s léčbou limituje naše možnosti. Navíc existují nemocní jednoznačně indikovaní ke snížení hladin aterogenních lipidů, kteří žádnou dostupnou léčbu netolerují. Jistě bychom dokázali najít celou řadu dalších důvodů, proč nová hypolipidemika potřebujeme. A jaká můžeme očekávat v blízké budoucnosti? A je důvod k optimismu?

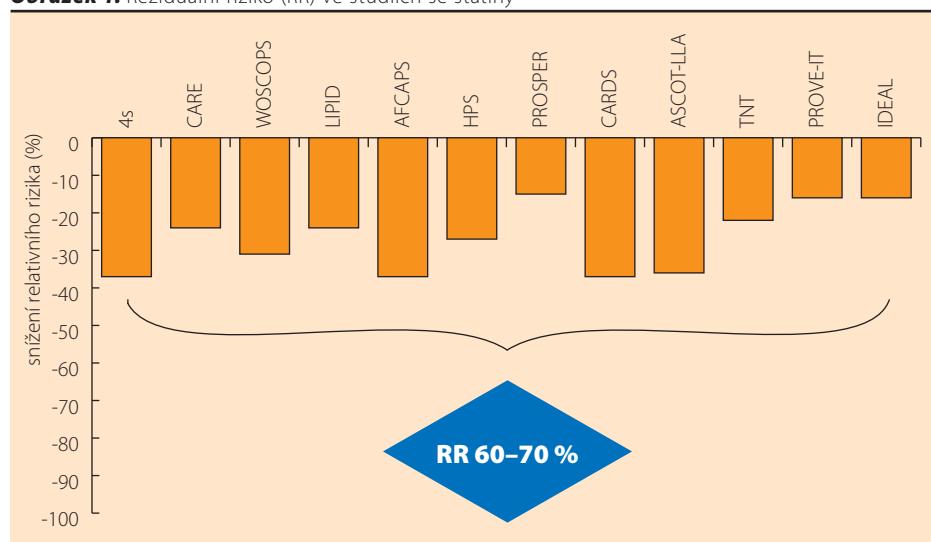
Čeho lze dosáhnout současnou hypolipidemickou léčbou

Základní cíl hypolipidemické léčby je snížení rizika aterosklerotických cévních komplikací. Tento cíl se nejlépe daří naplňovat snižováním hladin LDL-cholesterolu (LDL-c) – ten i nadále zůstává hlavním cílovým ukazatelem úspěšnosti intervence dyslipidemie. Statiny snižují hladiny LDL-c až o 60 % (1). Přesto víme, že tzv. reziduální riziko při léčbě statinem zůstává na úrovni

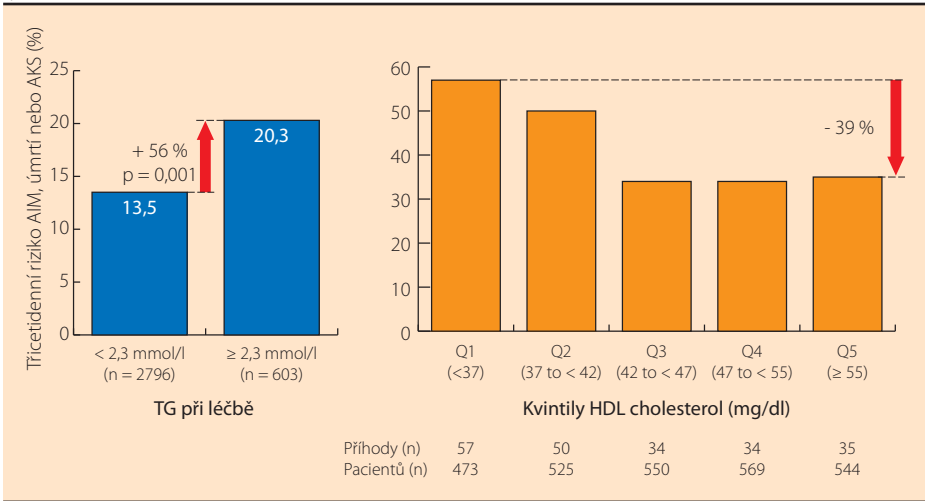
60–70 % neovlivněných vaskulárních příhod (obrázek 1) (2).

Příčina jistě není jedna. Je možné, že dalšího snížení rizika by mohlo být dosaženo při poklesu LDL-c na velmi nízké hodnoty. Že to samo o sobě k dostatečnému ovlivnění reziduálního rizika nestačí, naznačily studie s vysokou dávkou statinů, v nichž LDL-c bylo v průměru menší než 1,8 mmol/l (3, 4). Stejně práce ukázaly, že za relativní „neúspěch“ statinů zodpovídá jejich nedostateč-

Obrázek 1. Reziduální riziko (RR) ve studiích se statiny



Obrázek 2. Riziko KV příhody ve studiích s vysokou dávkou statinu u osob s LDL-c < 1,8 mmol/l (podle 3 a 4)



ný vliv na koncentrace HDL-c či triglyceridů (TG). Jejich abnormální hladiny představují v dnešní době ještě častější problém než izolovaná elevace LDL-c. Připomeňme si rostoucí populaci diabetiků či osob s metabolickým syndromem. U pacientů, kteří dosáhnou léčbou statinem velmi nízké hladiny LDL-c, rozhodují o jejich další prognóze právě koncentrace triglyceridů a HDL-c (obrázek 2).

Přesto stále platí, že statiny přinášejí nemocným se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem podstatné zlepšení prognózy a jednoznačně prodlužují život. Proto jsou ve většině případů i základem kombinačních hypolipidemických režimů (5). Tam, kde nestačí, můžeme jejich efekt doplnit kombinací s dalšími lipidy ovlivňujícími léčivy. Jak ukazuje tabulka 1, kombinace hypolipidemik pomůže dosáhnout zlepšení všech parametrů lipoproteinového spektra.

Připomeňme fakt, že ne všechny možné hypolipidemické režimy mají důkazy o příznivém vlivu na průběh aterosklerózy a ne všechny lze doporučit podobně „paušálně“ jako statiny. Relativně nedávno byl ověřen význam kombinace statin a fibrát ve výsledcích studie ACCORD, která opět ukázala, že rozpoznávacím znakem vhodného kandidáta kombinace je elevace tri-

glyceridů (a nižší hladina HDL-c) (6). Jinou velmi efektivní kombinací ke snížení reziduálního kardiovaskulárního rizika je kombinace statin + niacin. Tato léčba vedla ve více studiích dokonce k regresi aterosklerózy a velmi podstatným poklesům počtu kardiovaskulárních příhod. Hlavní problém většího rozšíření dosud představovaly nežádoucí účinky niacinu. Naštěstí fixní kombinace niacinu s prodlouženým uvolňováním a inhibitoru jeho nejčastějšího (a velmi nepříjemného) nežádoucího účinku (tzv. flushe – zarudnutí horní poloviny trupu a obličeje s pocitem horkosti) laropiprantu již není budoucností, ale reálnou možností (7).

Znovu se ale vraťme k tématu tohoto přehledu. Ani kombinace více než dvou hypolipidemik nevede u řady nemocných k dostatečnému poklesu hladin aterogenních (nebo potřebnému vzestupu hladin antiaterogenních) lipoproteinů. Navíc musíme řešit problémy tolerance a s tím související compliance pacientů s léčbou. A proto je dobře, že v následujících odstavcích o připravovaných novinkách hypolipidemické léčby máme co psát. Ale ještě malá poznámka. Označení hypolipidemická léčba, vžitě v dobách úspěchů ze snižování hladin LDL-cholesterolu, dnes už zcela nevyhovuje. Stále více se zabývá-

me spíše komplexní modifikací lipoproteinového metabolismu a snažíme se změnit nejen koncentrace, ale i vlastnosti lipoproteinových částic. Snad proto si pomalu budeme muset zvyknout na nový širší pojem – lipidy (lipoproteiny) modifikující léčba, který postupně nahradí kratší, ale méně výstižný pojem hypolipidemika.

Nové možnosti ovlivnění LDL-cholesterolu

Slibně vypadající preklinická data získaná s inhibitory skvalen syntázy, enzymu katalyzujícího jeden z posledních kroků biosyntézy cholesterolu, se bohužel nepotvrdila. Do 3. fáze klinických zkoušek se dostal lapaquistad, ale i ten byl nakonec pro hepatotoxicitu stažen z vývoje (8).

Perspektivnější se v současné době jeví vývoj tyreomimetik. Vychází ze známého LDL-c snižujícího vlivu tyreoidálních hormonů (vzpomeňme na velmi nízké hladiny LDL-c u nemocných s tyreotoxikózou). Eprotirom je analog trijodtyroninu (T3) s vyšší afinitou k beta-receptoru pro T3 exprimovaného na hepatocytech. V klinických zkouškách podávání eprotiromu provázal pokles LDL-c i TG asi o 30 % nad rámec dosažený současnou terapií statinem. Jeho podávání přitom nemělo žádný vliv na hladiny TSH ani periferních tyreoidálních hormonů (9). Probíhající klinické studie sledují také další bezpečnostní parametry, zejména kostní metabolismus. Ani v tomto aspektu zatím nebyly zaznamenány nežádoucí vedlejší účinky eprotiromu.

Zajímavé jsou výzkumy s biologickou léčbou zvýšených hladin LDL-c. Nejdále ve vývoji postoupil mipomersen – subkutánně podávaný úsek mRNA (anti-sense mRNA) komplementární k mRNA kódující syntézu apolipoproteinu B (apoB). Podaná anti-sense mRNA se „nalepí“ na vlastní mRNA kódující apolipoprotein B a zabrání translaci proteinu. Tak dochází ke snížení koncentrací všech lipoproteinů obsahujících apoprotein B.

Mipomersenem navozený pokles produkce apoB vede k redukci LDL-c o dalších 35 % a TG o 40 % po přidání ke statinu. Tento postup je efektivní i u homozygotů familiární hypercholesterolemie (10). Dosud provedené studie s pacienty s familiární hypercholesterolemií využívaly aplikaci mipomersenu jednou týdně, což lze považovat za další potenciální výhodu. Tato terapeutická možnost využívá zcela nového mechanismu účinku, a je proto na místě nejvyšší opatrnost. Zatím zaznamenané nežádoucí účinky zahrnují často se vyskytující iritaci kůže v místě aplikace a závažnou (většinou po přerušení

Tabulka 1. Kombinační hypolipidemická léčba a její vliv na plasmatické lipidy

Hlavní cíl	Kombinace	Očekávaný efekt
Snížit LDL-c	Statin + ezetimib	↓ LDL o 39–60 %
	Statin + fenofibrát	↓ LDL o 24–50 %
	Statin + niacin	↓ LDL o 29–45 %
Zvýšit HDL-c	Statin + niacin	↑ HDL o 26–41 %
	Statin + fibrát	↑ HDL o 14–34 %
Snížit TG	Fibrát + omega 3 MK	Individuální snížení o 20–70 %
	Niacin + omega 3 MK	
	Fibrát + niacin + omega 3 MK	
	Fibrát + omega 3 MK + metformin	

terapie reverzibilní) jaterní steatózu z akumulace lipidů v hepatocyty. Tento nežádoucí účinek byl naštěstí reverzibilní, byť „očistění“ jaterního parenchymu od nadbytku lipidů většinou trvá několik měsíců.

Jinou možností snížení LDL-c ve fázi preklinických zkoušek jsou inhibitory PCSK-9 (proprotein-convertase subtilisin/kexin typ 9), proteázy zodpovědné za degradaci receptorů pro LDL částice na povrchu hepatocyty. Tento postup byl objeven při studiu osob s geneticky podmíněnou velmi nízkou hladinou LDL-c. Jako příčina byla zjištěna právě mutace genu pro PCSK-9, která způsobuje zpomalení degradace LDL-receptorů s následným snížením hladin LDL-c (11). Farmaceutický vývoj se nyní snaží napodobit tuto „přírodní“ situaci vývojem specifického inhibitoru.

Nové možnosti ovlivnění HDL-cholesterolu

S ohledem na omezené možnosti současné farmakoterapie je výzkum léčiv ke zvýšení koncentrace funkčních HDL částic v centru pozornosti. Delší dobu máme k dispozici data o možné „biologické“ léčbě nízkých hladin HDL. Mutace genu pro hlavní protein HDL částic apolipoprotein A1 (ať už přirozeně se vyskytující tzv. apoA1 Milano, nebo uměle připravené varianty tzv. apoA1 mimetika) způsobí změnu vlastností HDL částic, jejichž aktivita v reverzním transportu cholesterolu významně stoupá. Hlavně tímto mechanismem lze vysvětlit příznivé výsledky včetně pozorované regrese aterosklerózy po infuzích apoA1 mimetik u nemocných s akutními koronárními syndromy (12). Vysoká cena a problémy s imunizací jsou hlavními bariérami dalšího rozvoje tohoto léčebného směru.

Zajímavý je osud inhibitorů cholesterol-ester transferázového proteinu (CETP). Víme, že jejich vlivem stoupá koncentrace HDL-c až o 100%. V klinických hodnoceních prvního z nich, torcetrapibu, bylo však přesto zjištěno zvýšení rizika kardiovaskulárních příhod a negativní vliv na průběh aterosklerózy (13). Pokračuje vývoj dalších „trapibů“ (dalcetrapib a anacetrapib), u nichž byly odstraněny některé nevýhodné vlastnosti torcetrapibu (příliš pevná vazba inhibitoru na CETP, negativní vliv na systém renin-angiotenzin-aldosteron) a které tak mají naději na splnění předpokladů přínosu inhibice CETP. Byla již publikována první studie s anacetrapibem testující bezpečnostní parametry a vliv na hladiny sérových lipidů. Po šesti měsících studie

mohli autoři studie DEFINE prezentovat neuvěřitelnou efektivitu léčby přidávané ke stávající léčbě statinem (další pokles LDL-c o téměř 40%, a zejména dramatický vzestup HDL-c o téměř 140%), přičemž nežádoucí účinky výše popsané se nevyskytly (14). Teprve aktuálně probíhající dlouhodobá studie u téměř 30000 nemocných však odpoví na otázku skutečného přínosu kombinace inhibitorů CETP s dalšími osvědčenými lipidy modifikujícími postupy.

Nové možnosti ovlivnění triglyceridů

Podobně jako v případě HDL-c ani možnosti ovlivnění triglyceridemie nejsou ve srovnání s léčbou vysokých hladin LDL-c zdaleka dostačující. Současné možnosti zahrnující fibráty, niacin a omega-3 mastné kyseliny nevedou u velké většiny nemocných k dostatečnému poklesu koncentrací TG. Zde ale musíme poznamenat, že nejčastější příčinou přetrvávající hypertriglyceridemie je nedodržování dietního a pohybového režimu – na to však pilulku nemáme a ani mít nebudeme. Všechna nová léčiva uvedená v předchozích odstavcích mají i podstatnou triglyceridy modifikující schopnost. K ovlivnění (nejen) hypertriglyceridemie se vyvíjejí inhibitory mikrosomálního TG transferujícího proteinu (MTP). MTP zprostředkovává přenos lipidů na apoB a je tak zodpovědný za tvorbu chylomikronů a dalších na TG bohatých částic. Tím ovlivňuje i ostatní lipoproteinové podtypy vznikající v kaskádě následující metabolické přeměny. V klinické studii s homozygotními pacienty s familiární hypercholesterolemií klesly koncentrace triglyceridů při použití MTP inhibitoru až o 65% za současného snížení LDL-c o 50% a apoB o 55% oproti vstupním hodnotám (15). Podobně jako některá další nová léčiva i inhibitory MTP mohou mít závažné nežádoucí účinky a jejich použití bude vyhrazeno pro nejtěžší případy familiárních dyslipidemií refrakterních k ostatním postupům.

Závěr

Budoucnost nových léčiv může být zářivá i temná, dnes můžeme s jistotou říci pouze, že je zajímavá. Jejich osud spočívá ve výsledcích klinických zkoušek, které nakonec určí, zdali příznivé biochemické změny budou mít předpokládaný dopad na výskyt cévních příhod a riziko aterosklerotických komplikací. Blízká budoucnost použití léčiv ovlivňujících metabolismus lipoproteinů je zřejmě v použití kombinací osvědče-

ných farmak a v důslednějším prosazování nejen správné indikace dostatečné dávky, ale zejména prosazování a zlepšování compliance.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NS 10578-3.

Literatura

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
2. Vrablík M. Reziiduální riziko kardiovaskulárních onemocnění: od příčin k možností ovlivnění. *Postgraduální medicína* 2010; 12(2): 158–161.
3. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357: 1301–1310.
4. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. PROVE-IT TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE-IT TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724–730.
5. Vrablík M, Motyková E, Češka R, Zlatohlávek L. Kdy užít kombinaci hypolipidemickou léčbu? *Med. praxi* 2011, v tisku.
6. The ACCORD study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010, epub, dostupné na www.nejm.org.
7. Vrablík M, Motyková E, Češka R. Kombinace niacinu s laropipranterem: další možnost nejen k ovlivnění dyslipidemie. *Prakt. lékař* 2011; 7(1): 281–284.
8. Stein EA, Bays H, O'Brien D, et al. Lapaquistat acetate: development of a squalene synthase inhibitor for the treatment of hypercholesterolemia. *Circulation* 2011, 10; 123(18): 1974–1985.
9. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridhway EC, et al. Use of thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 906–916.
10. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 998–1006.
11. 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: 1264–1272.
12. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant apoA1-Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(17): 2292–2300.
13. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al. Effects of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1304–1316.
14. Cannon CP, Shah S, Dansky H, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 2406–2415.
15. Stein EA. Other therapies for reducing low-density lipoprotein cholesterol: medications in development. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38(1): 99–119.

Článek přijat redakcí: 8. 7. 2011

Článek přijat k publikaci: 25. 7. 2011

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
Centrum preventivní kardiologie,
3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 1, 128 02 Praha
vrablikm@seznam.cz

