

Perspektivy hypolipidemické léčby – kde jsme a kam směřujeme?

*Jan Bultas
Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha*

moto:

...je velmi obtížné

„vylepšovat přírodu“...

Prevence aterotrombotické příhody vyžaduje komplexní přístup

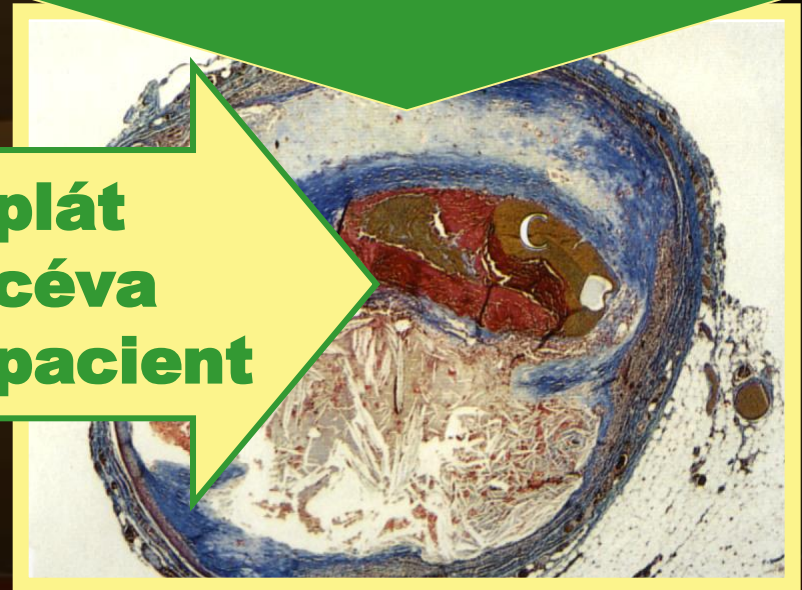
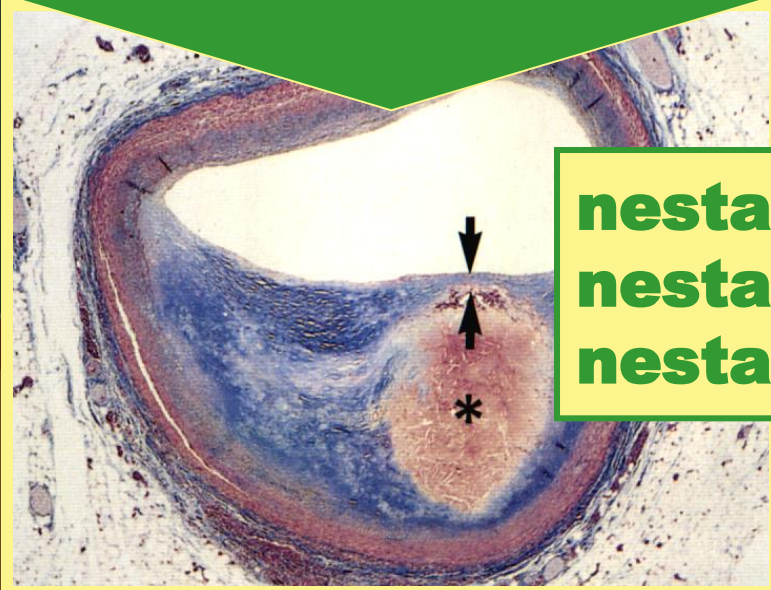
dyslipidémie
(□ LDL-C, □ HDL-C, ...)

hypertenze
kouření
diabetes, ...

**chemotakt.
a mitogenní
faktory**

**aktivace
hemostázy**

nestabilní plát
nestabilní céva
nestabilní pacient



Prevence aterotrombotické příhody vyžaduje komplexní přístup

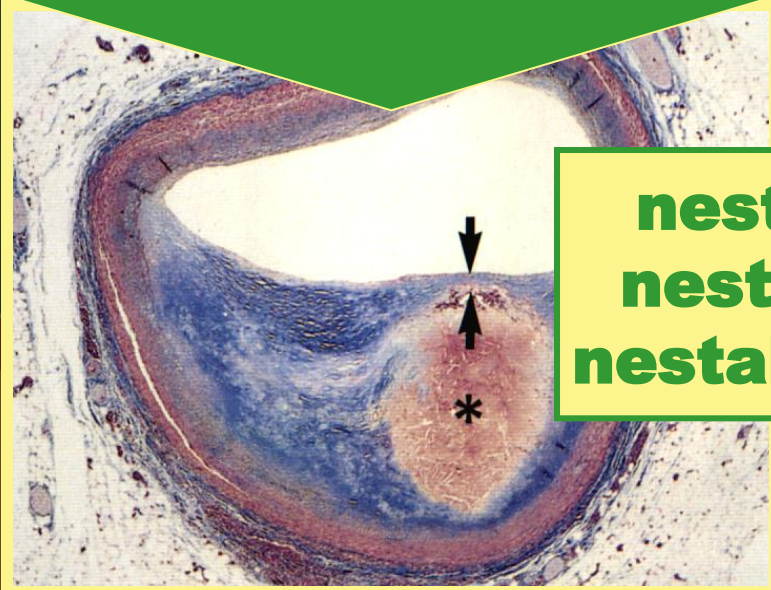
dyslipidémie
(↓ LDL-C, ↓ HDL-C, ...)

hypertenze
kouření
diabetes, ...

**chemotakt.
a mitogenní
faktory**

**aktivace
hemostázy**

nestabilní plát
nestabilní céva
nestabilní pacient





Co umíme – snížit LDL-C **(☐ transport chol. do plátu)**

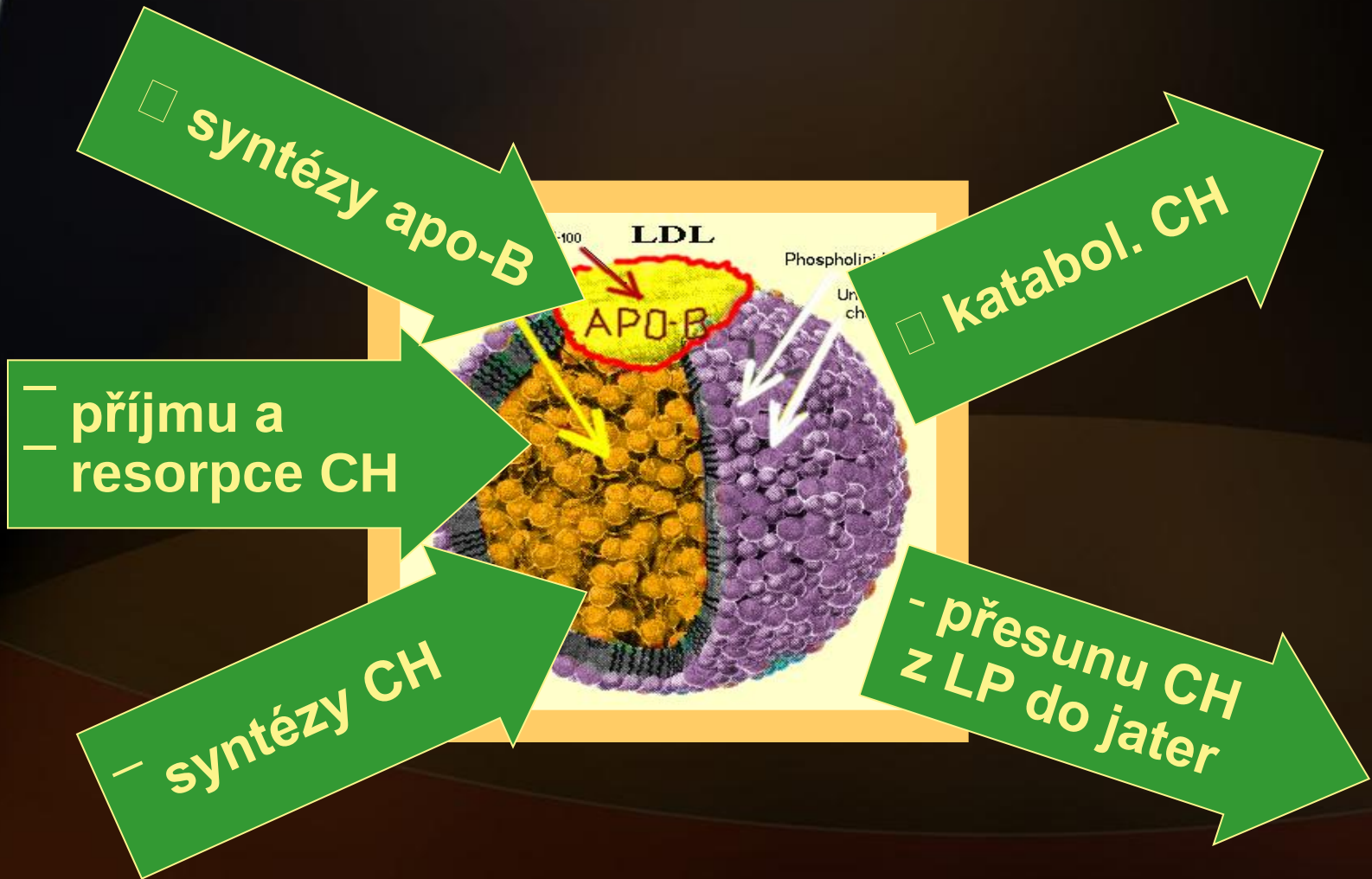
- ☐ příjem cholesterolu v potravě
- ☐ resorpci cholesterolu ve střevě
- ☐ syntézu cholesterolu v játrech
- ☐ syntézu apolipoproteinu B v játrech
- ☐ katabolismus cholesterolu v játrech



Co se nevede – zvýšit HDL (□ reverzní transport chol.)

- □ **syntézy HDL**
- **modifikace HDL (apo A-1, cholesterolu či fosfolipidů)**
- □ **přesunu chol. z HDL do LDL a**
□ **vychytávání chol. z HDL v**
játrech

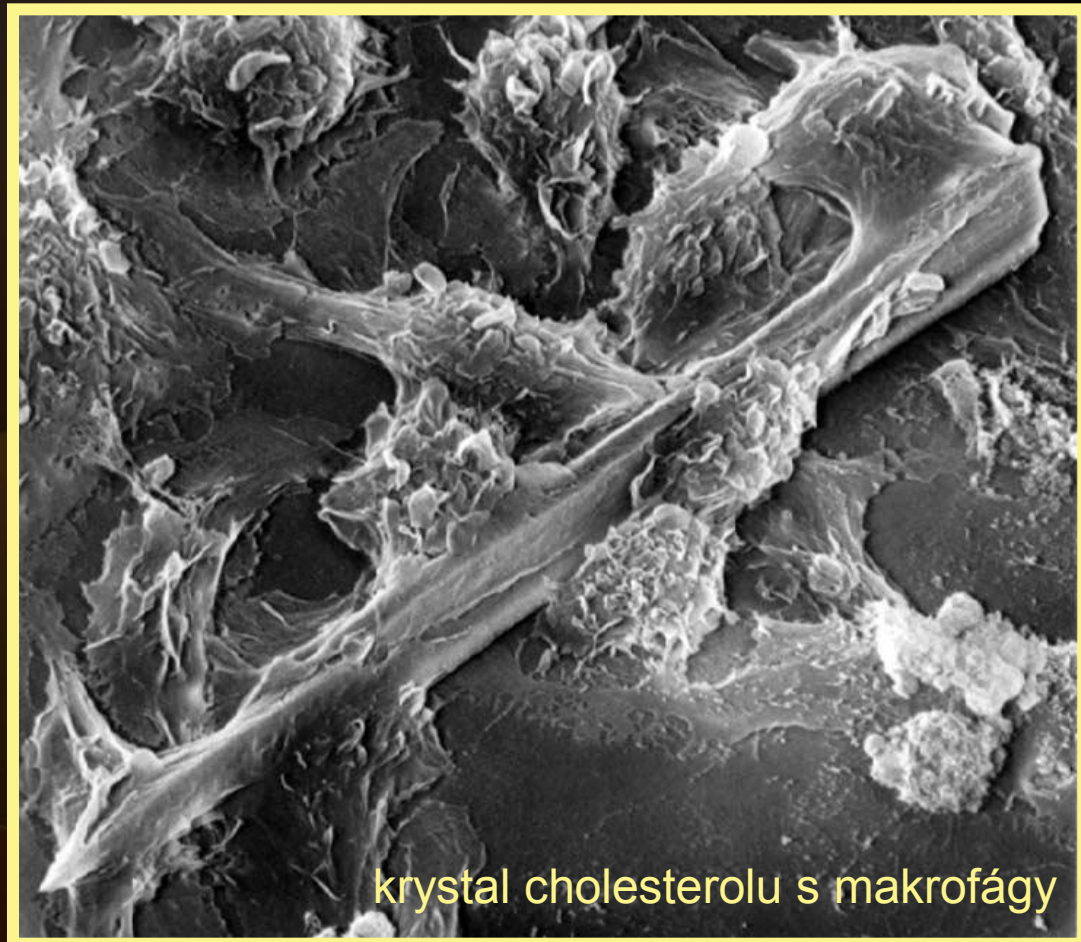
LDL-cholesterol



Možnosti ovlivnění LDL-C

- postupy zaměřené na nabídku cholesterolu

- *snížení nabídky v potravě*
- *snížení resorpce ve střevě*
- *snížení syntézy v játrech*
- *zvýšení katabolizmu*



krystal cholesterolu s makrofágy

Možnosti ovlivnění LDL-C

□ příjem cholesterolu v potravě

dietní opatření – účinná, obtížně aplikovatelná

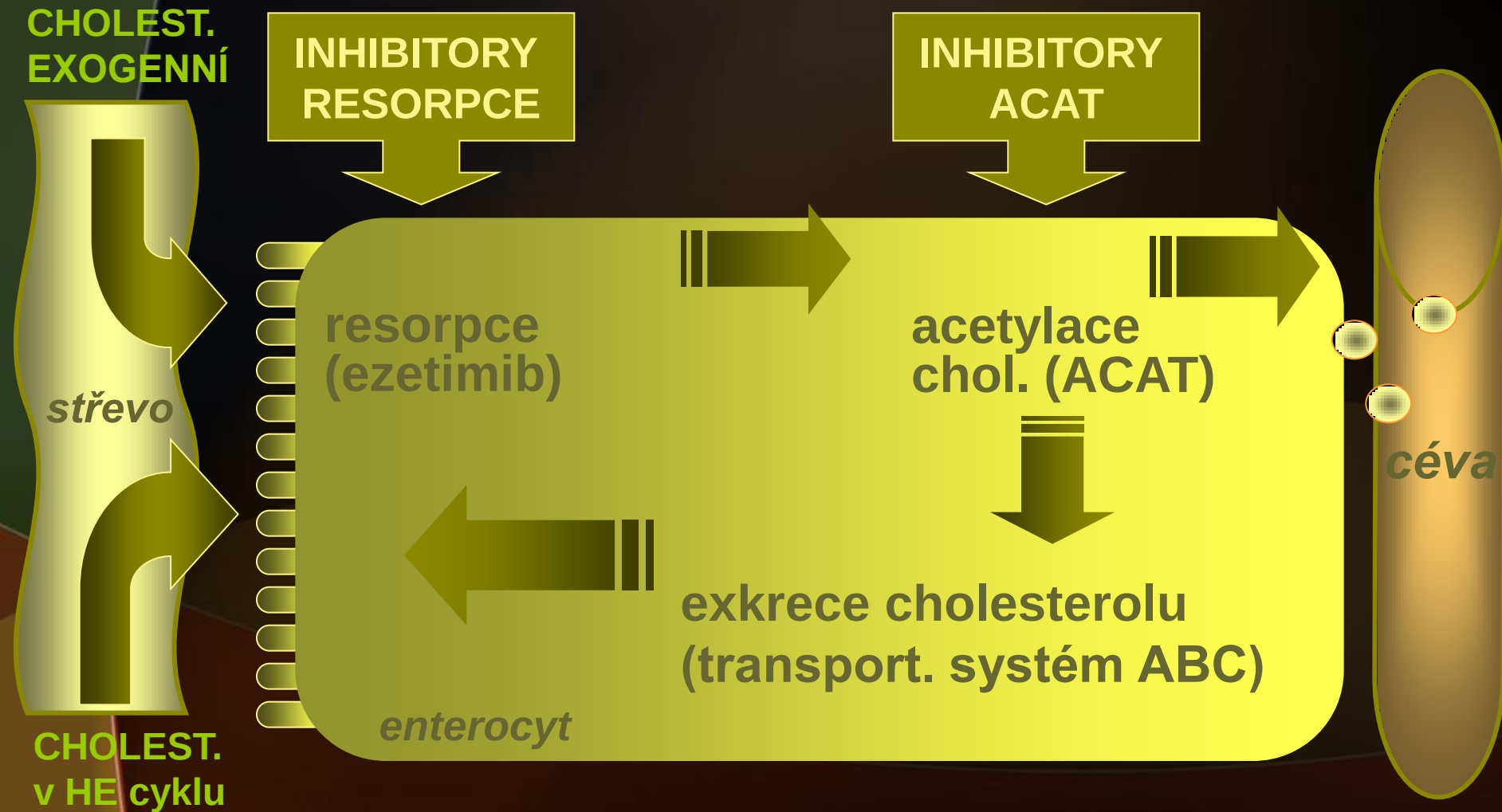
- □ KV+ o 23% po 26 letech diety (*Fung TT, Ann Int Med, 2010*)

krize antiobezitik

- **neprokázán efekt redukce nadváhy na KV+ !!!**
- ***sibutramin*** - ukončena registrace v EU
 - KV příhod o 16%, IM o 28% a iktu o 36% (*SCOUT, 2010*)
- ***rimonaband*** - ukončena registrace v EU (□ suic.)
- ***lorcaserin*** – pozastaven registrační proces
- ***orlistat*** - ? efektu inhib. lipázy na prognózu

Možnosti ovlivnění LDL-C

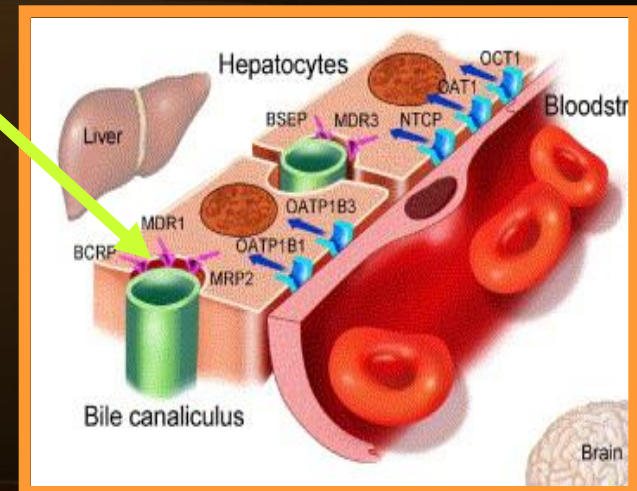
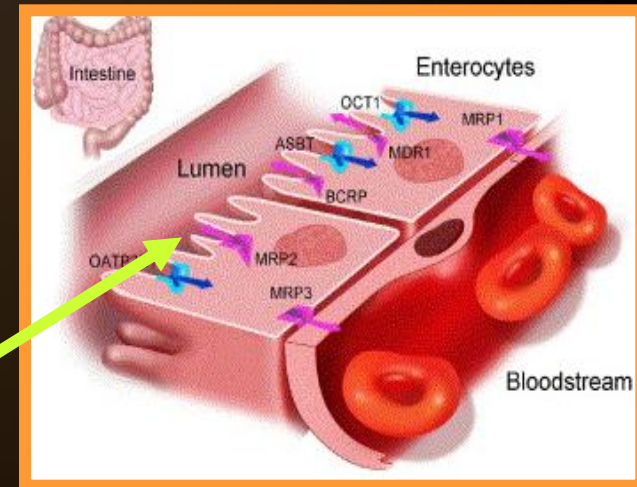
□ resorpce cholesterolu ve střevě



Možnosti ovlivnění LDL-C

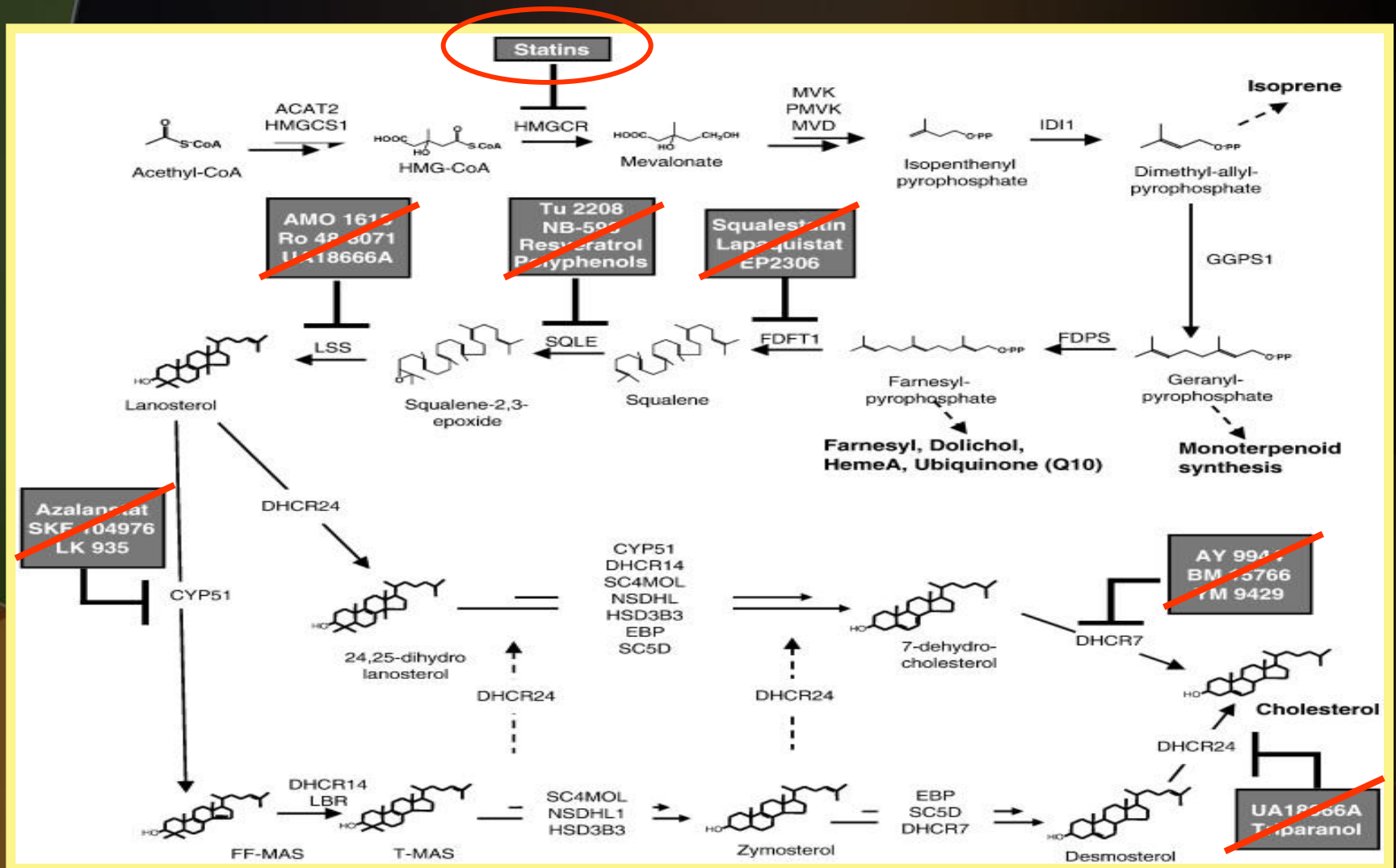
□ resorpce cholesterolu ve střevě

- fytosteroly (velmi malý efekt)
- inhib. prot. NPC1L1 (*ezetimib*)
 - blokáda resorpce cholest. v enterocyty a hepatocyty
- inhib. ACAT – vývoj stagnuje (*rimonabant*)



Možnosti ovlivnění LDL-C

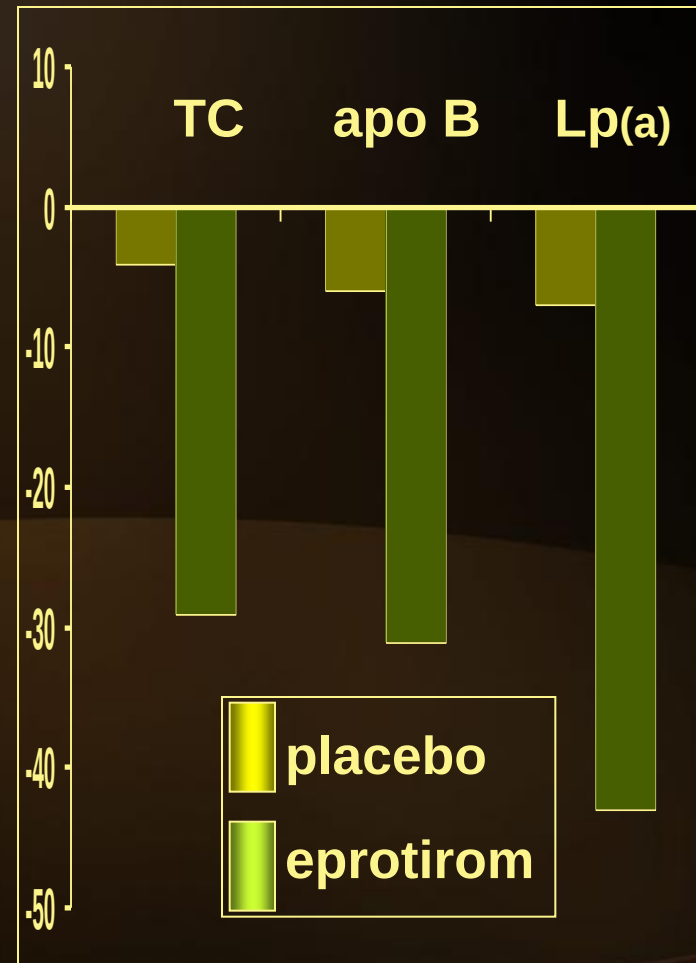
syntézy cholesterolu v játrech



Možnosti ovlivnění LDL-C

□ katabolizmu CH přeměnou na žluč.kys.

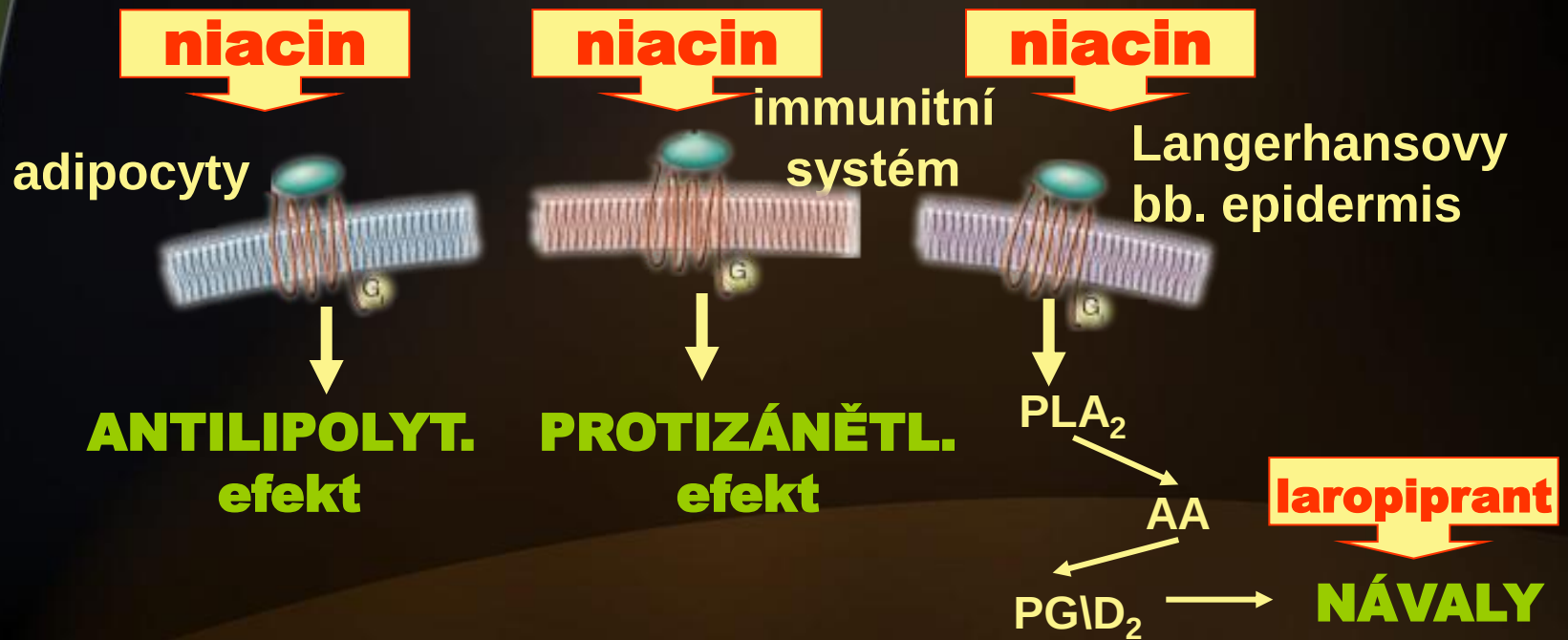
- blokáda resorpce žluč. kyselin
(*cholestyramin, colessevelam*)
- thyreomimetika - stimulace syntézy žluč.kyselin aktivací hepatálního T3 rec. β
- *eprotirom* – T3 analog bez efektu na extrahepatální tkáně
- ve 3. fázi hodnocení u FH



Ladenson PW, NEJM 2010

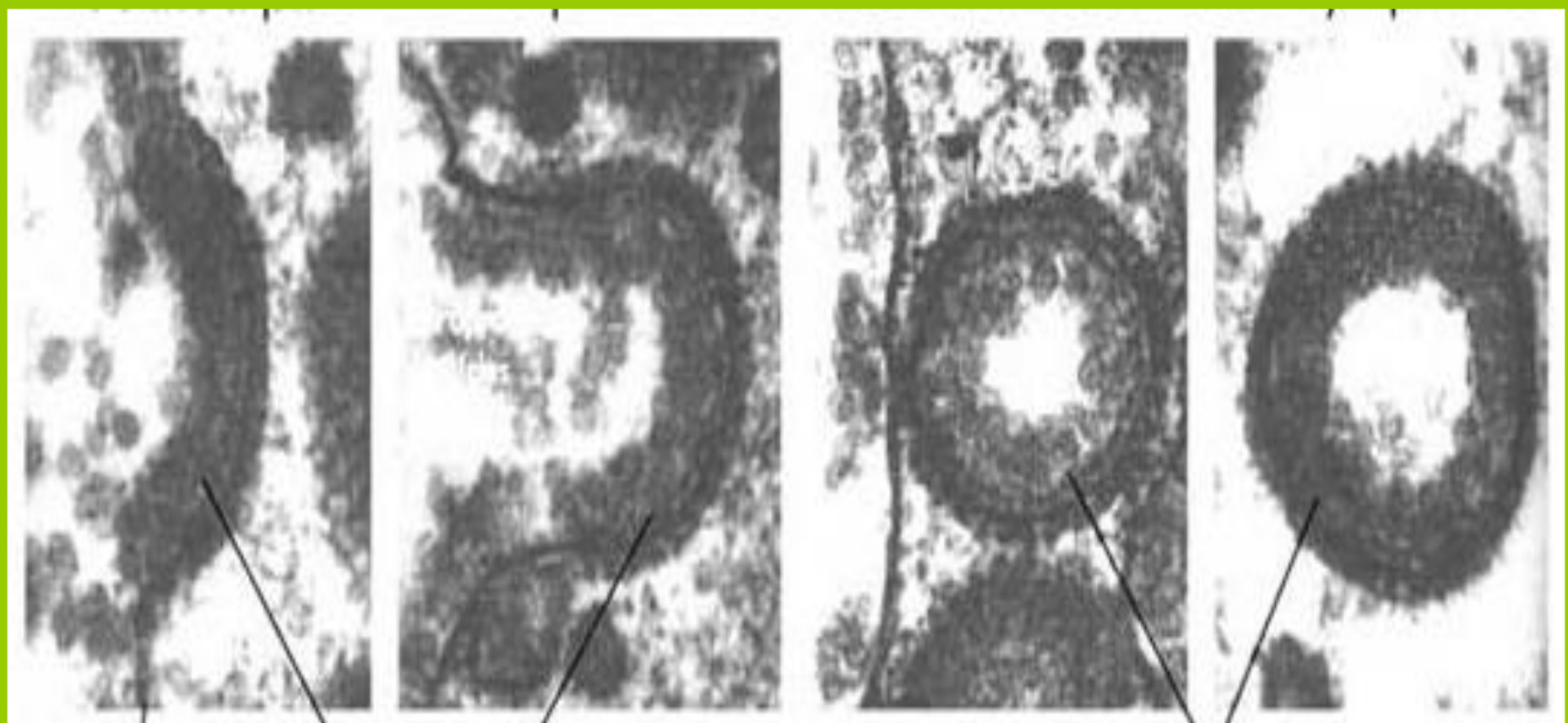
Možnosti ovlivnění LDL-C

□ syntézy VLDL - □ nabídky LDL



- □ **hepatální syntézy VLDL-C (□ LDL-C)**
- □ **HDL-C inhibicí transportu CH z HDL do VLDL**
- **zpomalení degradace HDL**

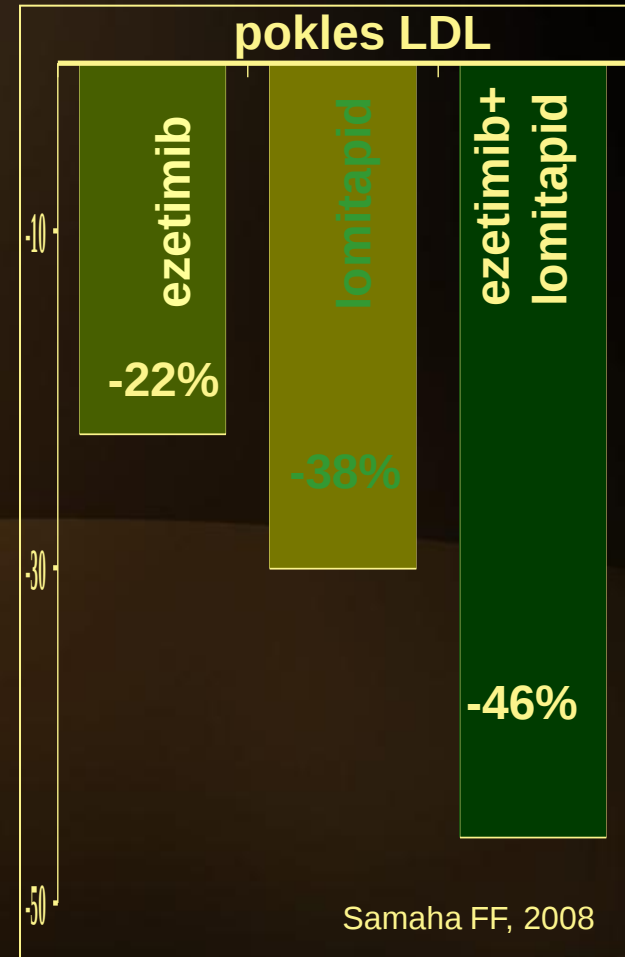
Možnosti ovlivnění LDL-C **- postupy zaměřené na** **apo B a LDL receptor**



Možnosti ovlivnění LDL-C

□ syntézy VLDL a LDL

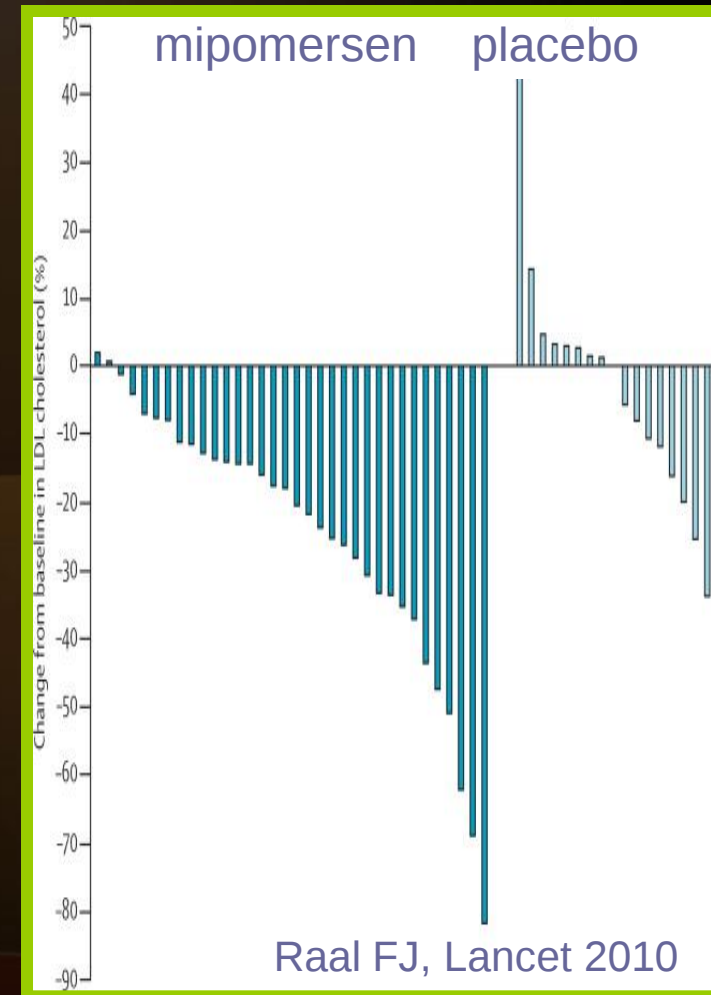
- inhib. MTP (microsomal triglyceride transfer protein)
 - inhibice vazby TG s apo B
 - v játrech a v enterocyty
 - □ syntézy VLDL
 - □ resorpce CH v enterocyty
- *lomitapid* - 3. fáze hodn. u FH
 - potenciace efektu v komb. se statiny či s ezetimibem



Možnosti ovlivnění LDL-C

□ syntézy apo B v játrech

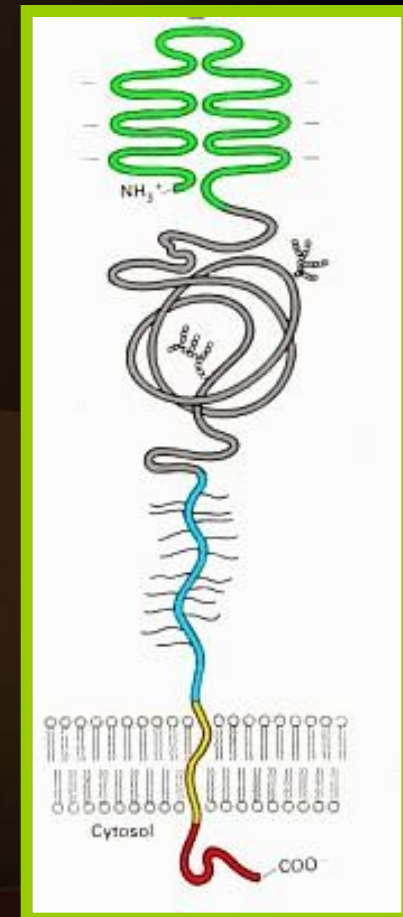
- degradace mRNA pro apo-B
- *mipomersen* - aktivace mRNA pro degradaci apo-B
- □ degradace a □ syntézy apo B
- □ LDL-C, apo-B a Lp(a)
 - o 20-30% u FH (Raal FJ, Lancet 2010)
- interindivid. variabilita efektu



Možnosti ovlivnění LDL-C

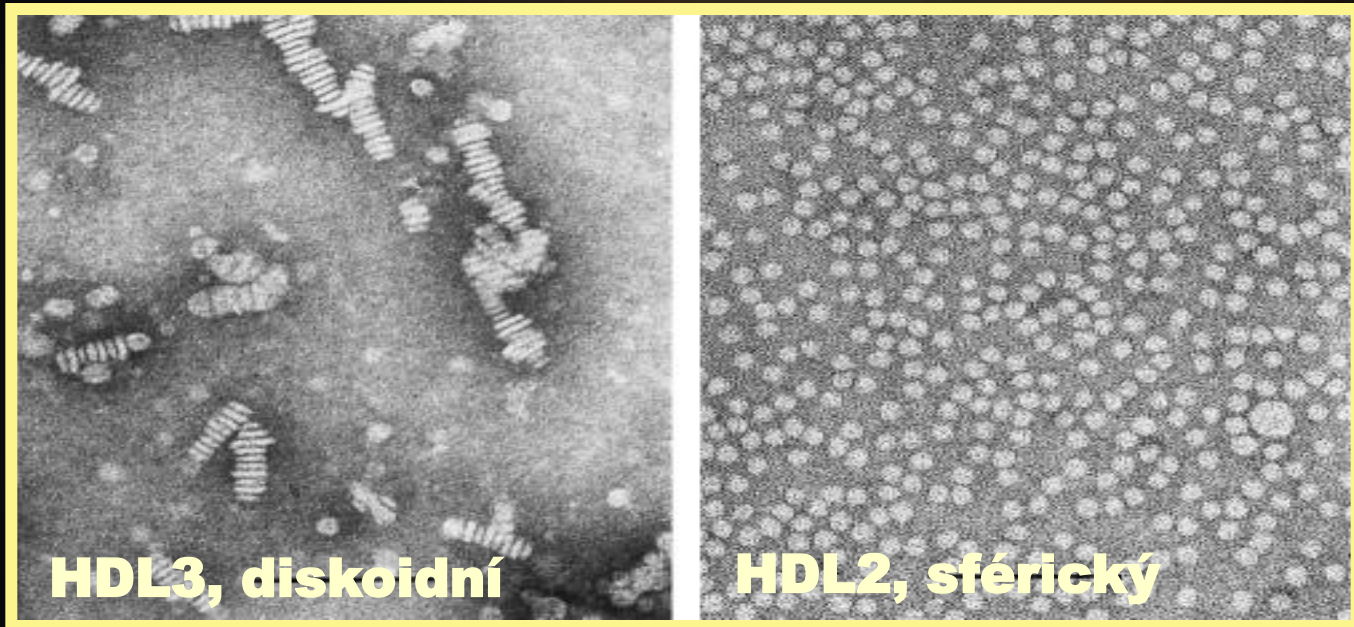
-nabídky LDL rec. (zpomalením degradace)
→ pokles LDL-C zvýšenou utilizací CH v tkáni

- degradace LDL rec. v lysozomech kontrolována konvertázou PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9)
- **blokáda konvertázy protilátkami či anexinem A2 zpomalí degradaci LDL r.**
→ zlepšení vychytávání CH v tkáních
→ snížení LDL-C
- přechod do klinických fází hodnocení u nemocných s deficitem LDL rec.(FH)



LDL receptor

Možnosti ovlivnění HDL-C



- **HDL3** – □ obsah CH, diskoidní „nenasycený“
→ biologicky významně aktivnější
- **HDL2** – naplněný lipidy, zejm. CE, sférický „nasycený“ → biologicky méně aktivní
- snaha o zvýšení částic LDL (apo A1)
než o zvýšení obsahu cholesterolu v LDL

Možnosti ovlivnění HDL-C

- ☐ *přesunu chol. z HDL do LDL a ☐ vychytávání chol. z HDL v játrech*

(inhibitory a modifik. CETP, agonisté PPAR, niacin)

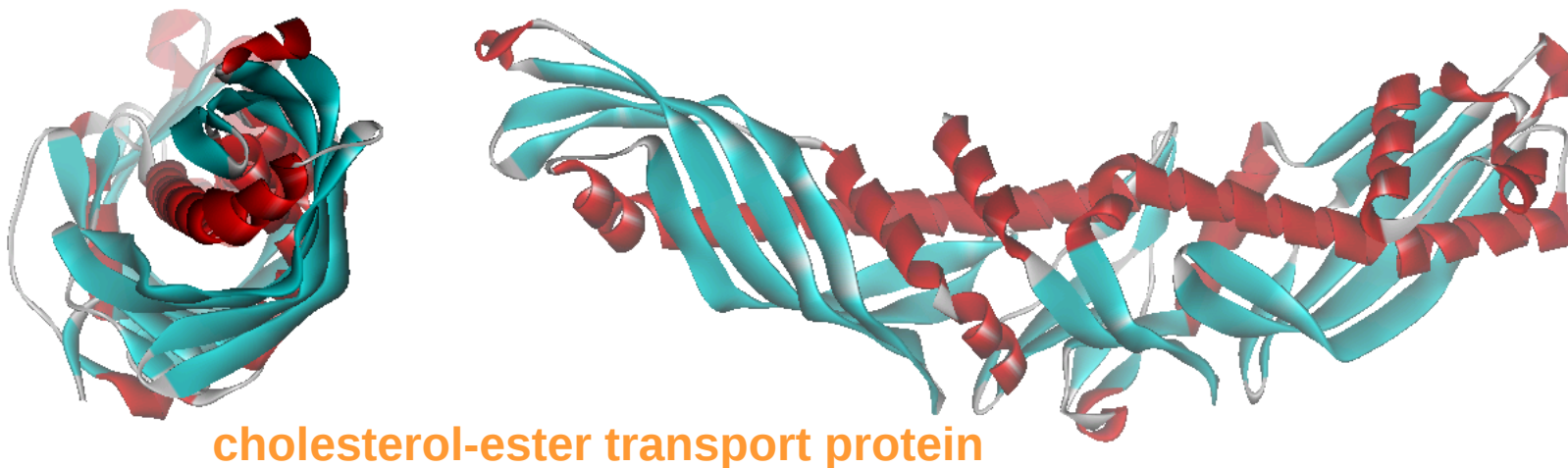
- ☐ *syntézy HDL (???)*

- *modifikace HDL*

(apo A-1 Milano, analoga HDL)



Možnosti ovlivnění HDL-C

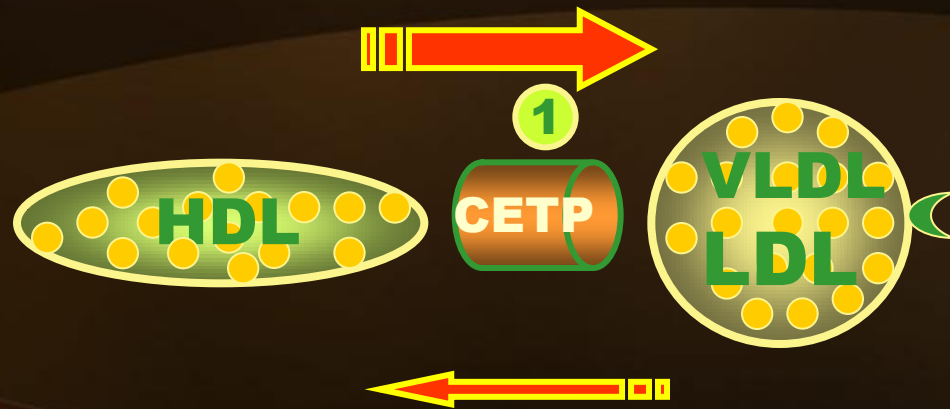


Ovlivnění CETP (cholesterol-ester transport protein)

- inhibice CETP (*anacetrapib*, *torcetrapib*)
- modulace CETP (*dalcetrapib*)

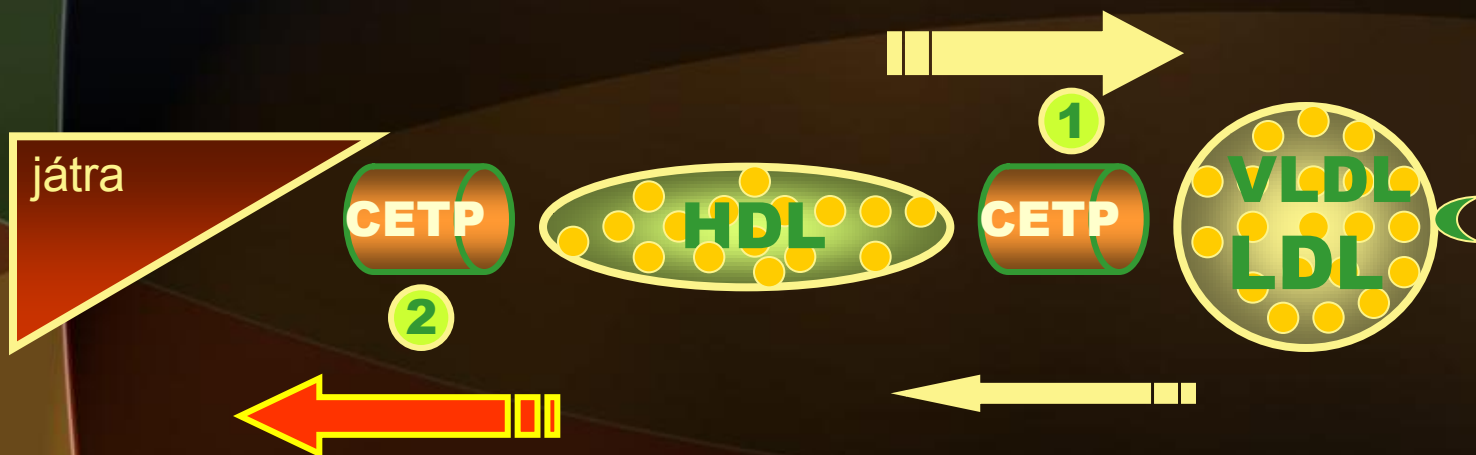
Úloha CETP

- transport CH/TG - LP/LP



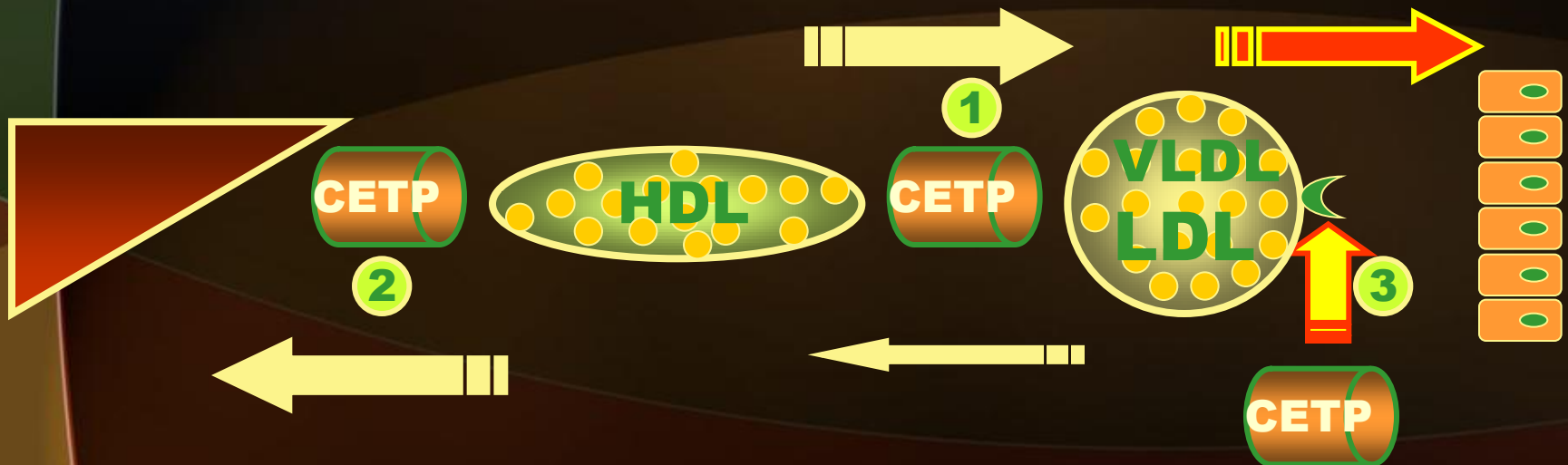
Úloha CETP

- transport CH/TG - LP/LP
- LP/játra

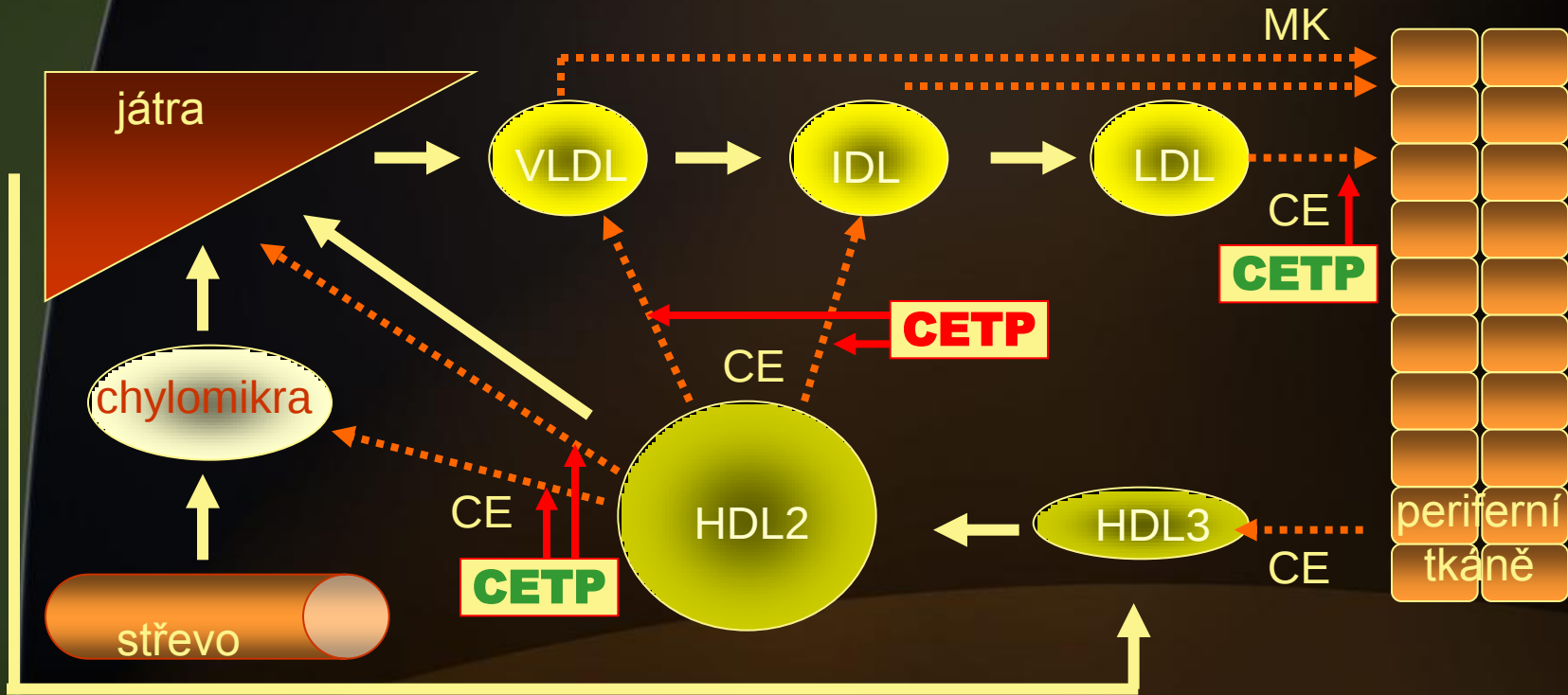


Úloha CETP

- **transport CH/TG - LP/LP**
- **LP/játra**
- **konformace apo B**



Účinek CETP na transport cholesterolu



- aterogenní efekt - ☐ přesunu CE z HDL do LDL
- antiaterogenní ef. - ☐ přesunu CE z HDL do jater
- konformace apo-B v LDL k předání CE do tkání

Možnosti ovlivnění HDL-C

- postupy zvyšující hladinu HDL

- inhibitory CETP (cholesterol ester transport protein)
 - snížení transportu esterů chol. (CE) do VLDL a LDL
(ukončen *torcetrapib* - □ mortality o 58%,
ve vývoji dále *dolcetrapib*, *anacetrapib*)
 - *niacin*
 - *fibráty*
- } komplexní ef., včetně inhib. CETP

Možnosti ovlivnění HDL-C

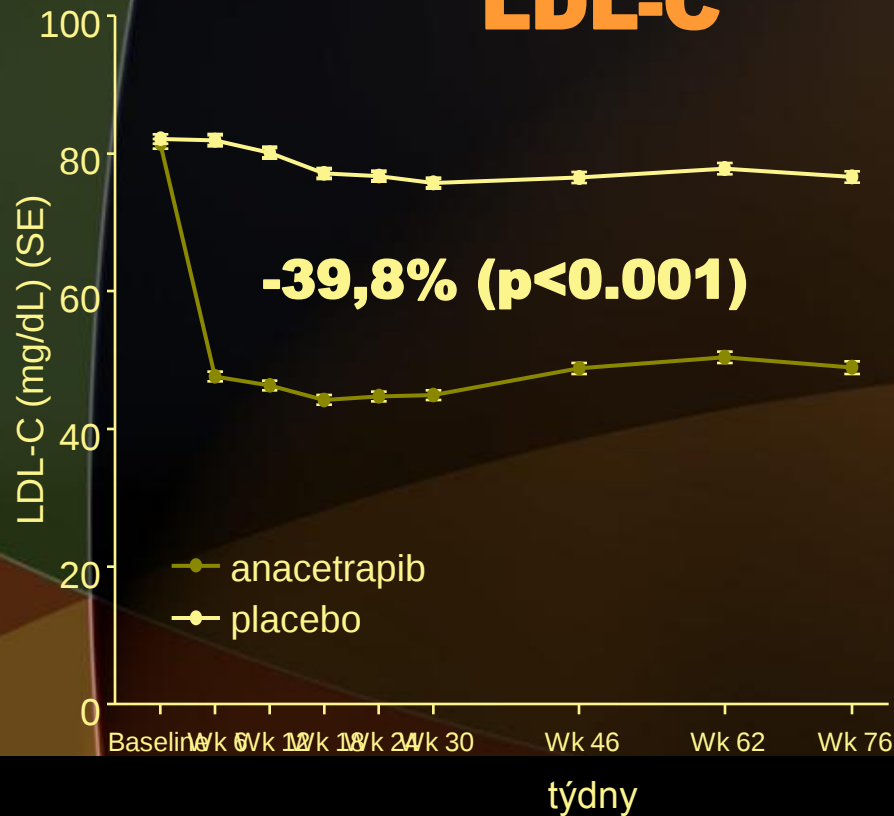
- postupy zvyšující hladinu HDL

anacetrapib

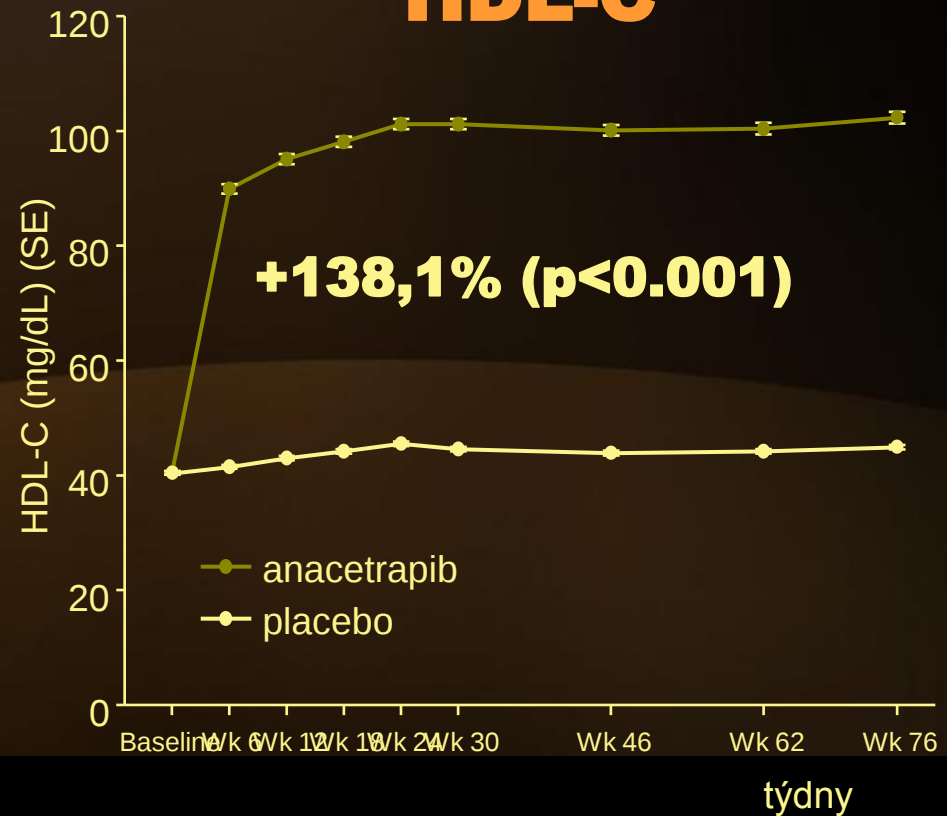
- inhibice CETP
- □ LDL-C (o 40%) a □ HDL (o 140%)
- □ apo A1 (o 20%) a □ apo-B (o 50%)
- selektivnější než torcetrapib
- neaktivuje aldosteron a nezvyšuje TK
- prověřena bezpečnost (DEFINE)
- prověřována účinnost (MACE, st.REVEAL)

Účinek anacetrapibu na LDL-C a HDL-C (st. DEFINE)

LDL-C



HDL-C



Možnosti ovlivnění HDL-C

- postupy zvyšující hladinu HDL

dalcetrapib

- modulace CETP
- ☐ inhibice transportu CE z HDL do LDL
- ☐ efekt na inhibici transportu chol. z HDL do jater a na komformaci apo-B v LDL
- ☐ efekt na HDL-C i LDL-C než anacetrapib
- neaktivuje aldosteron a nezvyšuje TK
- prověřována účinnost – 3.fáze hodnocení:

Postupy zvyšující hladinu HDL

- agonisté PPAR α

- PPAR α : indukce peroxysom. enzymů ke katalýze β oxidace MK
- fibráty
- thiazolidindiony (*pioglitazon* – duální agonista PPAR γ i PPAR α)
- glitazary - vývoj nových duálních agonistů
 - HDL, □□□ Tg (*ale-, raga-, muraglitazar*)

Stimulace reversního transportu cholesterolu z makrofágu

- infuze rHDL – regrese, ale hepatotoxicita
- rekomb. apo A-I Milano (mutace apo A-I přirozeného s □□ antiatero efektem)
 - rychlá regrese plátu po rekomb. apoA-I Milano v infuzi (Ibanez B, 2008) i po genovém transferu apoA-I Milano v exp. (Feng Y, 2009)
- apo A-I mimetika a analoga HDL
 - účinné, nízká toxicita, zatím experiment.

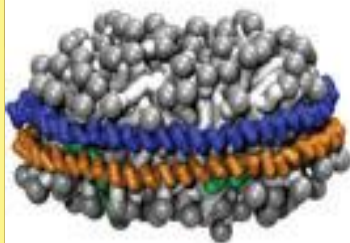
Analoga apo A-I

analoga apoA-I mimet. peptidů s různým efektem:

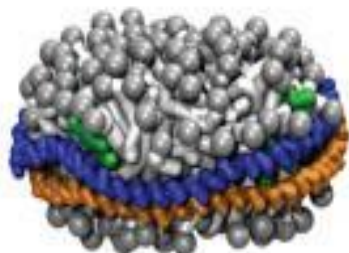
- stimulace efluxu CE z makrofágu (22 AMK)
- antiflogistický efekt (18 AMK analoga)
- antioxidační efekt, vazodilatační efekt

nanodisky s efektem HDL (zejm. efluxní účinek)

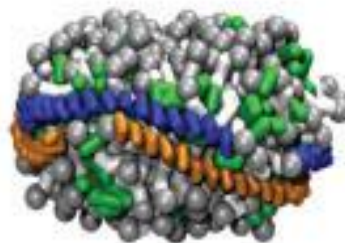
Nanodisc
+ 5 Cholate



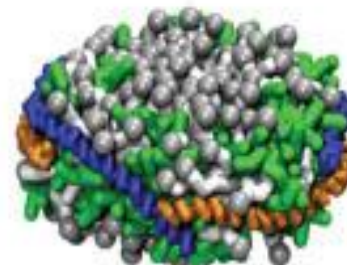
Nanodisc
+ 10 Cholate



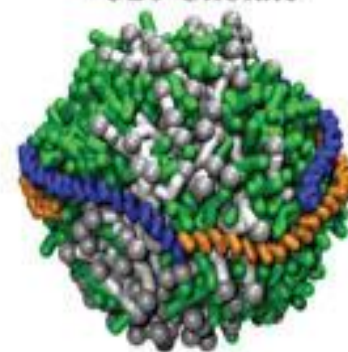
Nanodisc
+ 50 Cholate



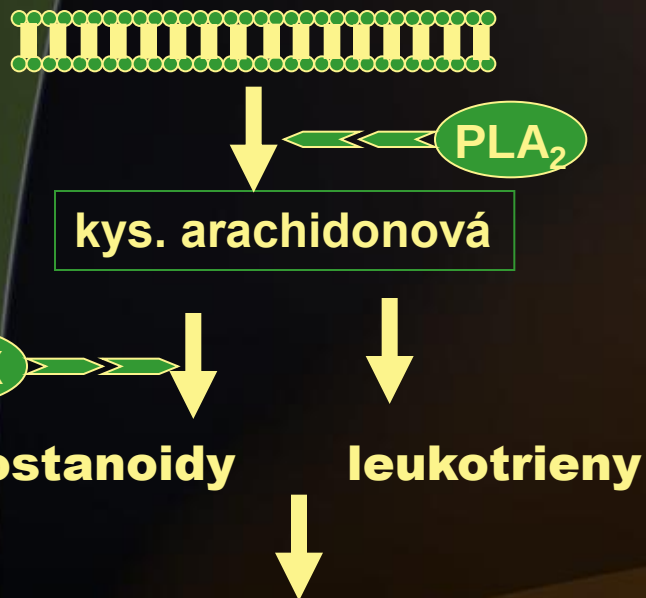
Nanodisc
+ 100 Cholate



Nanodisc
+ 320 Cholate



Stabilizace plátu – co nového?



**aktivace zánětu
destabilizace plátu**

- *hypolipidemika*
- *inhibitory fosfolipázy A_2*
 - *inhibitory $Lp-PLA_2$*
 - *inhibitory $s-PLA_2$*
- *inhib. angioneogeneze*
- *inhibice metaloproteináz*

Darapladib

- inhibitor lipoproteinové LPA₂

- inhibice hydrolýzy fosfolipidů LDL a oxidace MK
- antiapoptotický efekt v plátu
- potencuje efekt statinu na stabilizaci plátu
- 3. fáze u chron. i akut. ICHS (*STABILITY, SOLID-TIMI 52, AIM III*)

Varespladib

- inhibitor sekreční LPA₂

- inhibice kaskády k. arachidonové - □ aktivity zánětlivých PG a lipolyt. enzymů v cévní stěně
- 3. fáze hodnocení u AKS (*VISTA-16,...*)

**"...it may one day be possible
for many people to have their
steak and live to enjoy it too"**

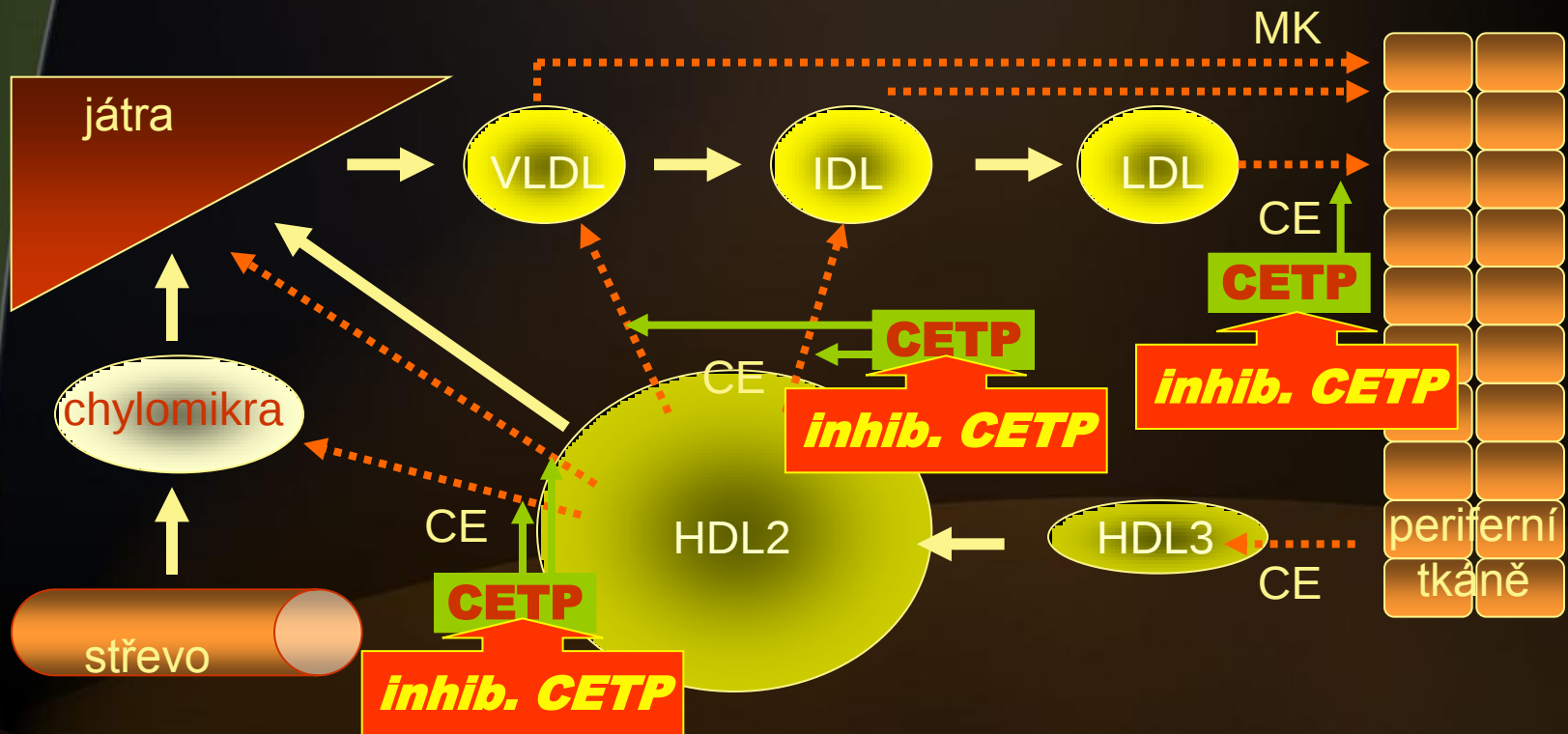


**Michael Brown a Joseph
Goldstein - držitelé
Nobelovy ceny (1985)
za objev rec. LDL a
prvou koncepci statinů**



**Děkuji za
pozornost**

Pro- i antiaterogenní efekt inhibice CETP



inhib. CETP - □ obsah CE v LDL - □ hladina LDL-C
- □ konc. CE v HDL - □ hladina HDL-C

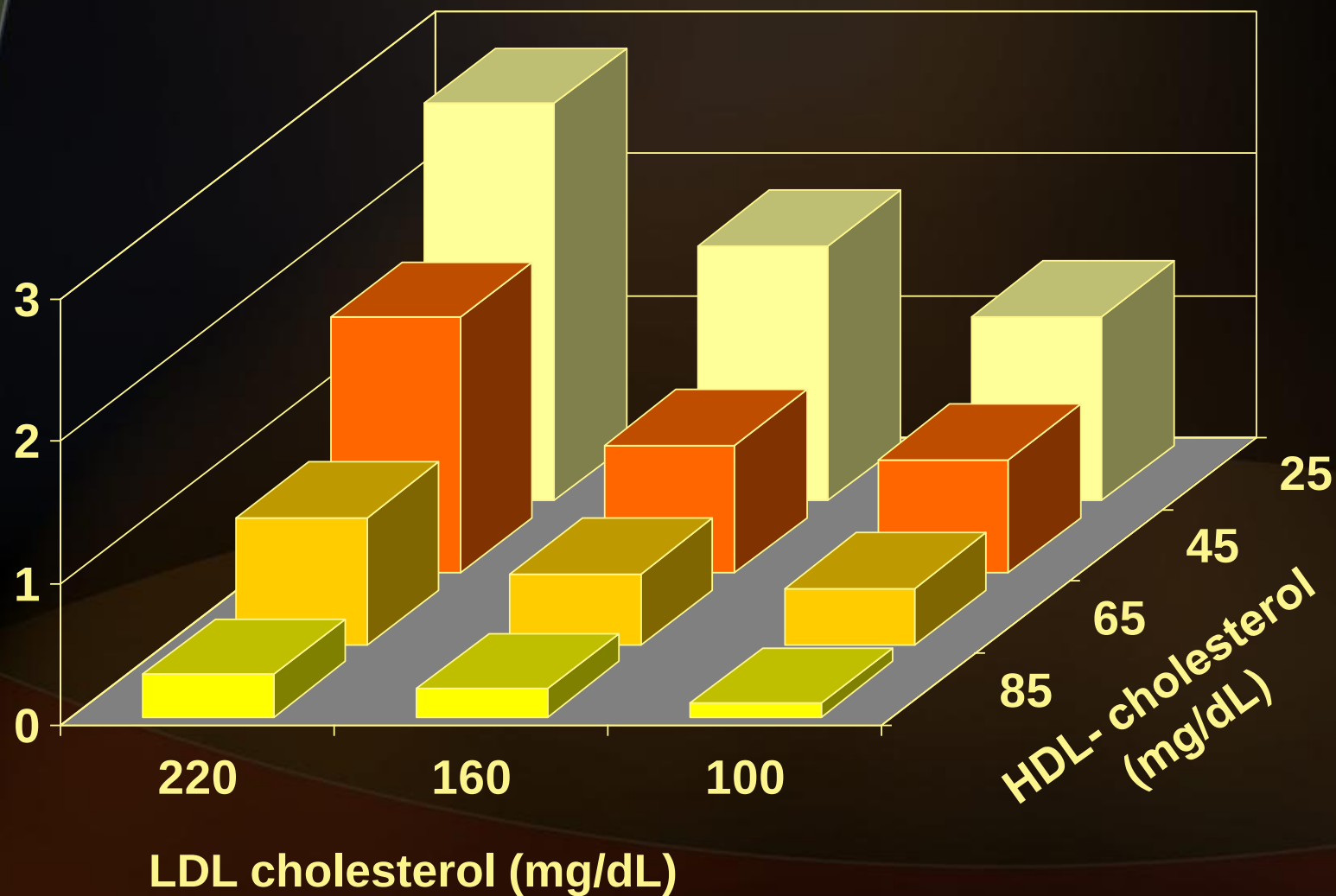
Souhrn - postupy cílené na LDL

- dostatečného poklesu LDL-C ($\square$ 2,0 mmol/l) dosáhneme komb. léčbou u > 90% nemocných
- zlatým standardem je blokáda syntézy (statiny), event. kombiace s blokátory resorpce chol.
- doložen efekt na regresi plátu (rosuvastatin) a pokles KV příhod o více než 50% v sek. prev. a více než 40% v prim. prevenci
- slibný vývoj ve sk. inhibitorů MTP (*lomitapib*), inhibitorů synt. apo B (*mipomersen*) či agonistů rec.T3 β (*eprotirom*) – 3. fáze hodnocení

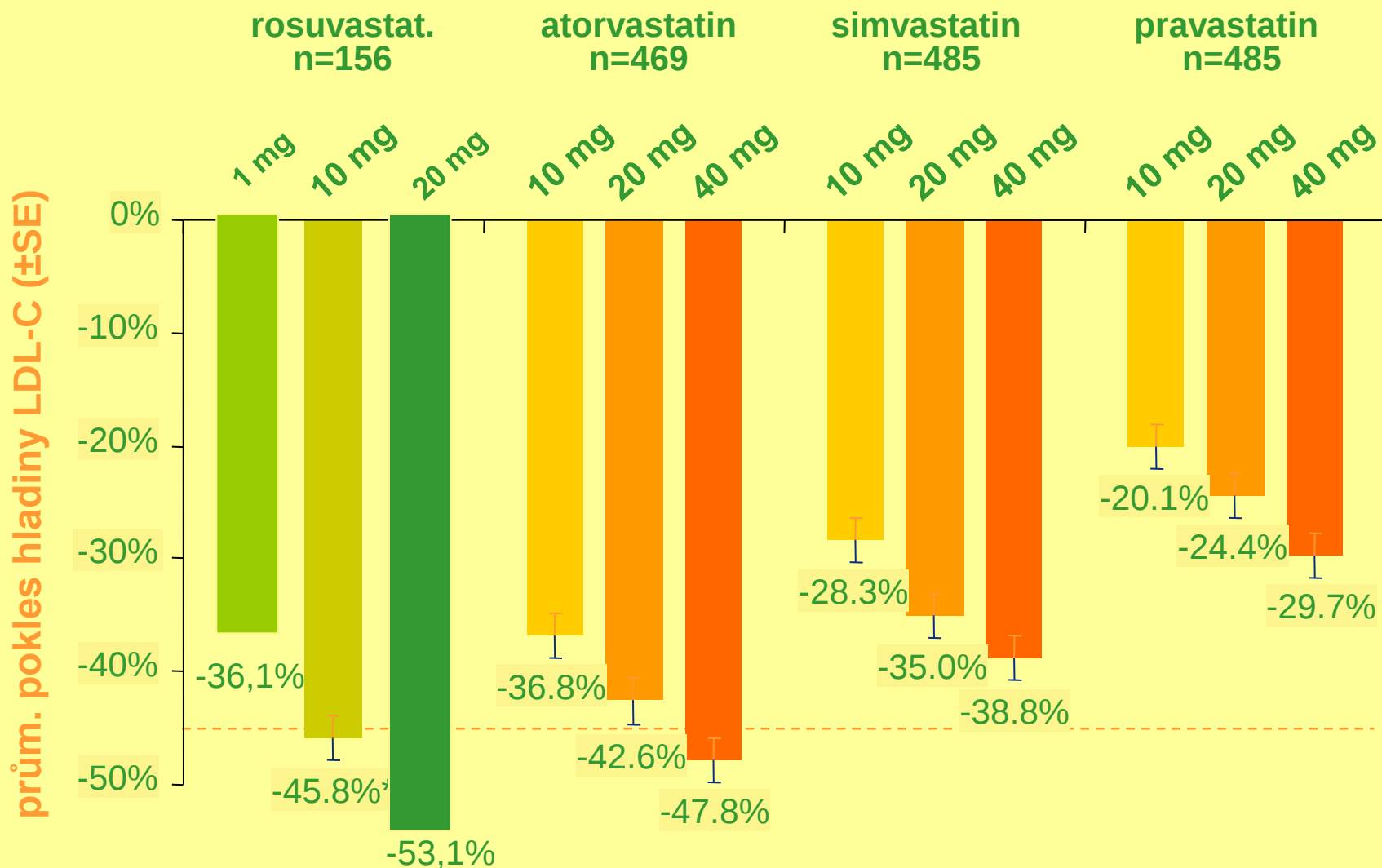
Souhrn – postupy cílené na HDL

- dostatečného vzestupu HDL-C ($> 1,3$ mmol/l) dosáhneme farmakoterapií u $\square$ 50% nemocných
- nemáme zlatý standard, fibráty jsou málo účinné (snad s výjimkou komb. $\square$ HDL-C a $\square$ TG - ???), niacin/laropiprant účinnější, ale nákladný
- ani u jednoho postupu není doložen jednoznačný efekt na pokles mortality, pokles KV příhod je méně významný (méně než 25% v sek. prevenci)
- slibný vývoj až v delším časovém horizontu, nejspíše ve sk. analog HDL a apo A-I mimetik

Aterogenní potenciál komb. LDL a HDL



Pokles LDL-C různými dávkami statinů



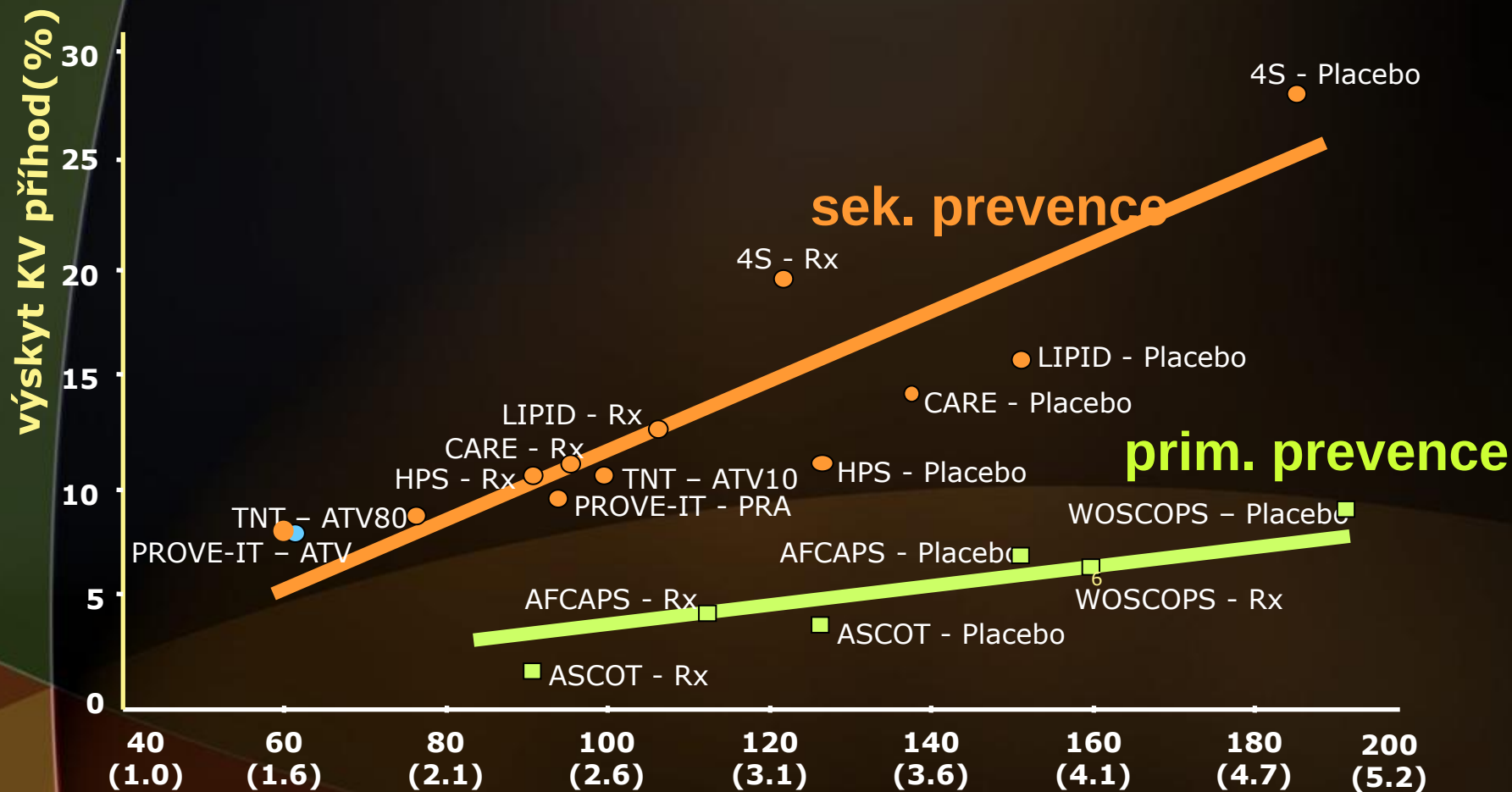
References: 1. Prescribing Information for CRESTOR. AstraZeneca, Wilmington, DE. 2. Data on file, DA-CRS-02.

3. Jones et al. *Am J Cardiol.* 2003;93:152-160.

O čem budeme mluvit:

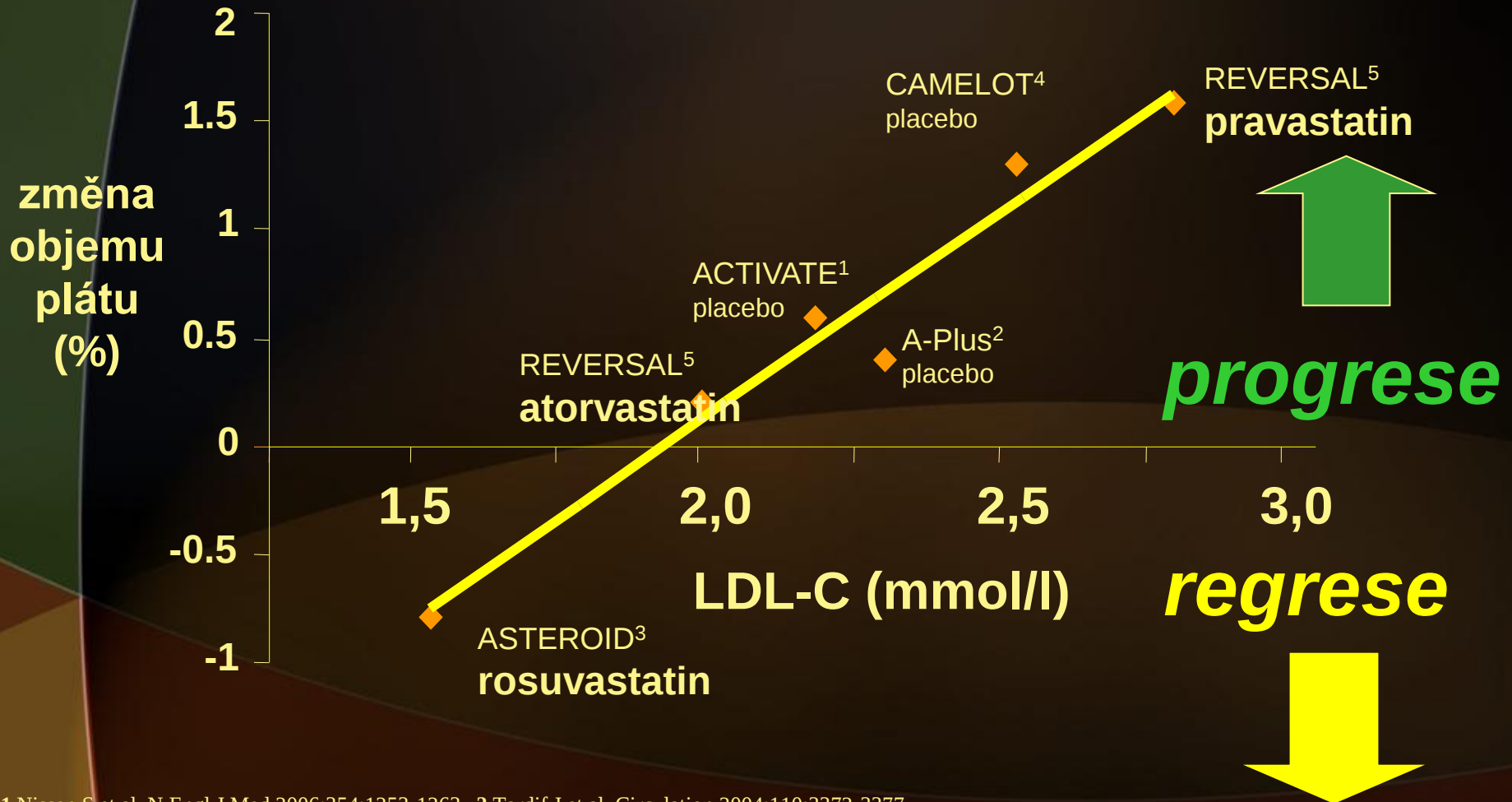
- **proč léčba dyslipidémie?**
- **co umíme a co se nevede**
- **strategie ovlivnění LDL-C**
- **nové trendy v ovlivnění LDL-C**
- **strategie ovlivnění HDL-C**
- **nové trendy v ovlivnění HDL-C**
- **nové trendy stabilizace plátu**

V intervenci LDL-C platí – čím níže, tím lépe



Vztah mezi LDL-chol. a regresí plát

- k regresi plátu nutno LDL-C $\leq$ 2 mmol/l



¹ Nissen S et al. N Engl J Med 2006;354:1253-1263. ² Tardif J et al. Circulation 2004;110:3372-3377.

³ Nissen S et al. JAMA 2006;295 (13):1556-1565 ⁴ Nissen S et al. JAMA 2004;292: 2217-2225.

⁵ Nissen S et al. JAMA 2004; 291:1071-1080

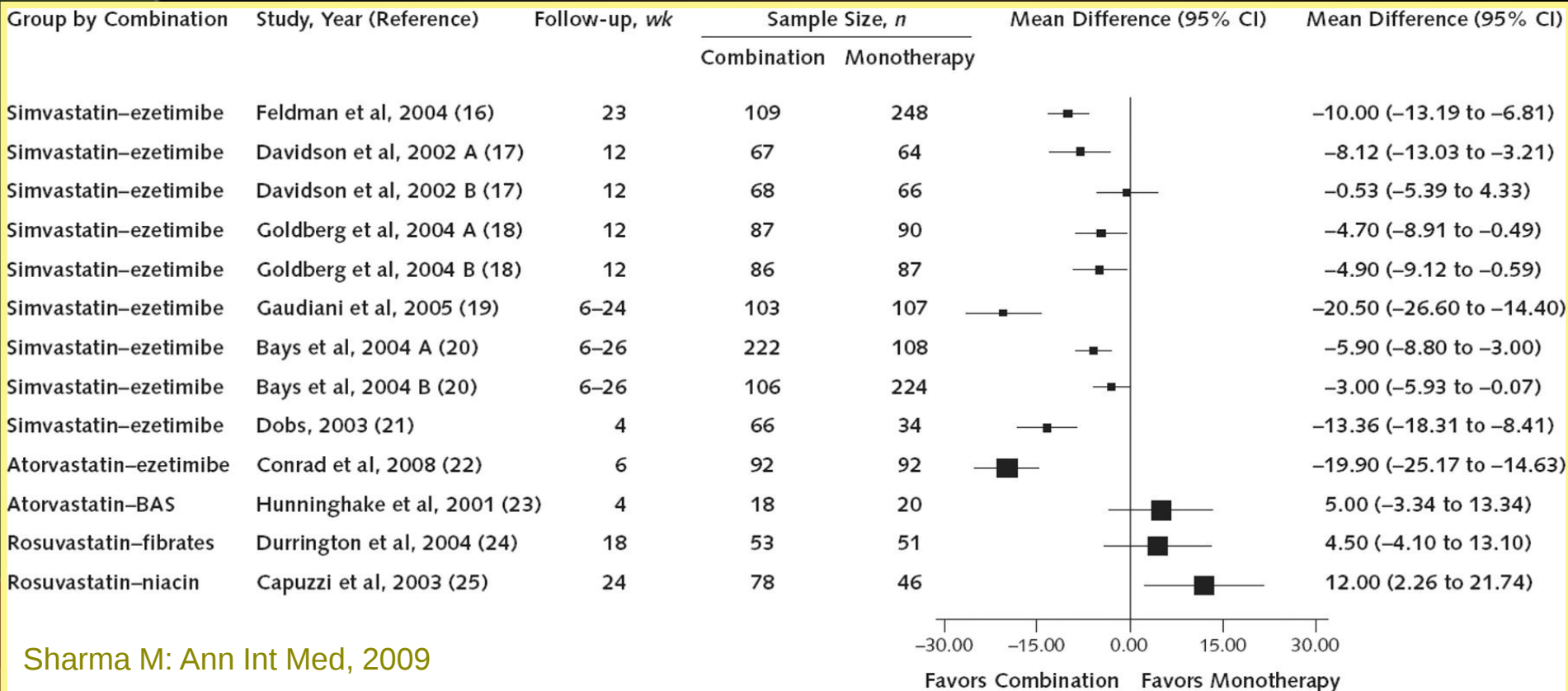
Kombinační léčba dyslipidemií – zlatý standard?



nebo



Kombinace statinů s ezetimibem či s niacinem

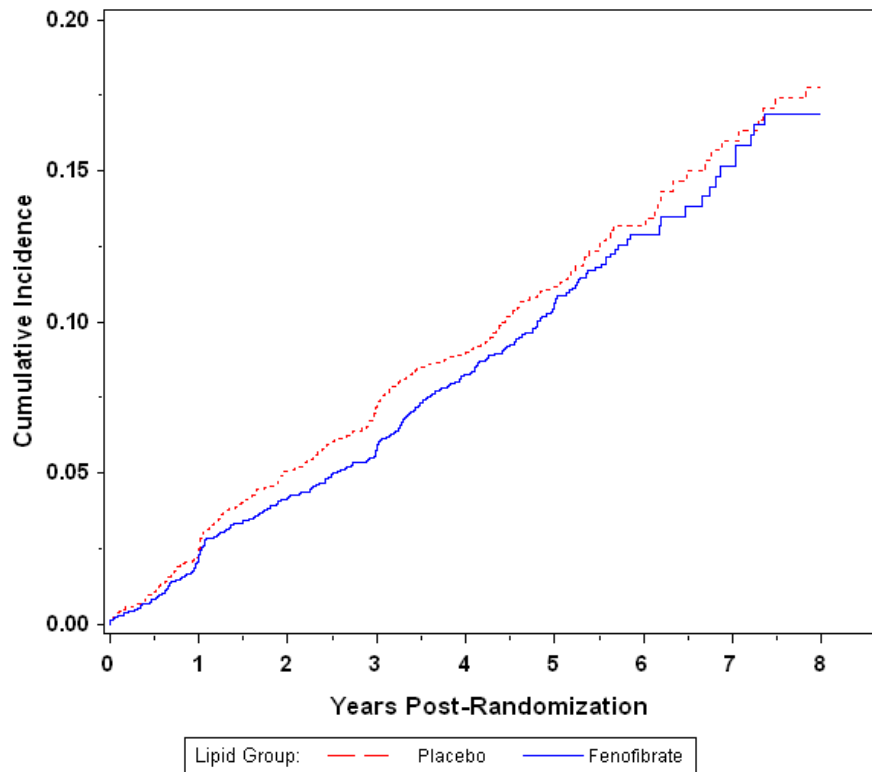


Chybí data o ovlivnění prognózy

Kombinace statinů s fibráty

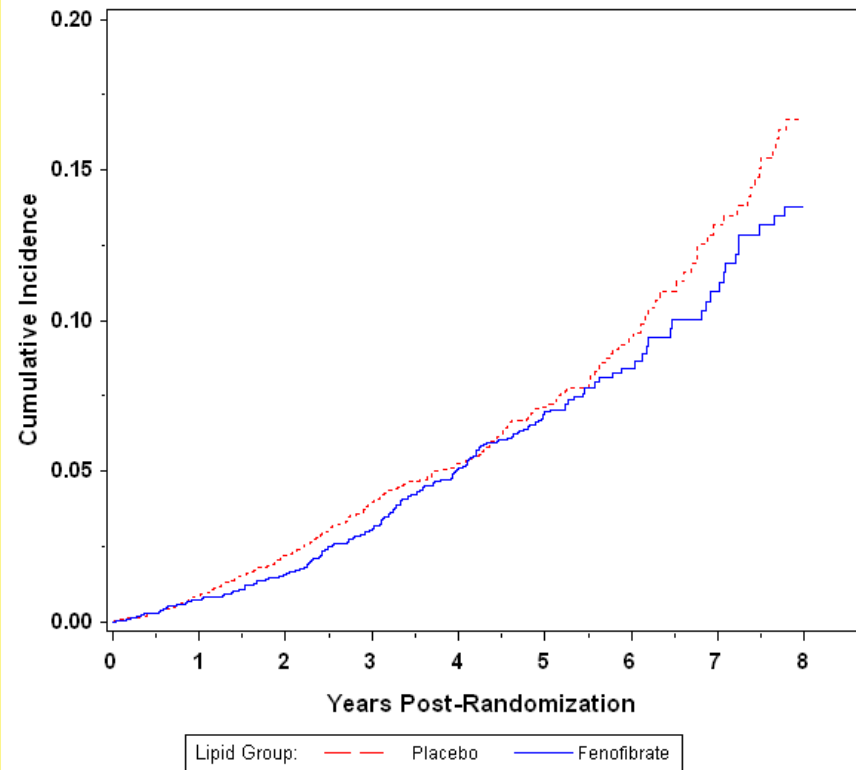
výskyt závažných KV příhod

Kaplan-Meier Estimates of Cumulative Incidence
Lipid Trial - Primary Outcome



celková mortalita

Kaplan-Meier Estimates of Cumulative Incidence
Lipid Trial - Total Mortality

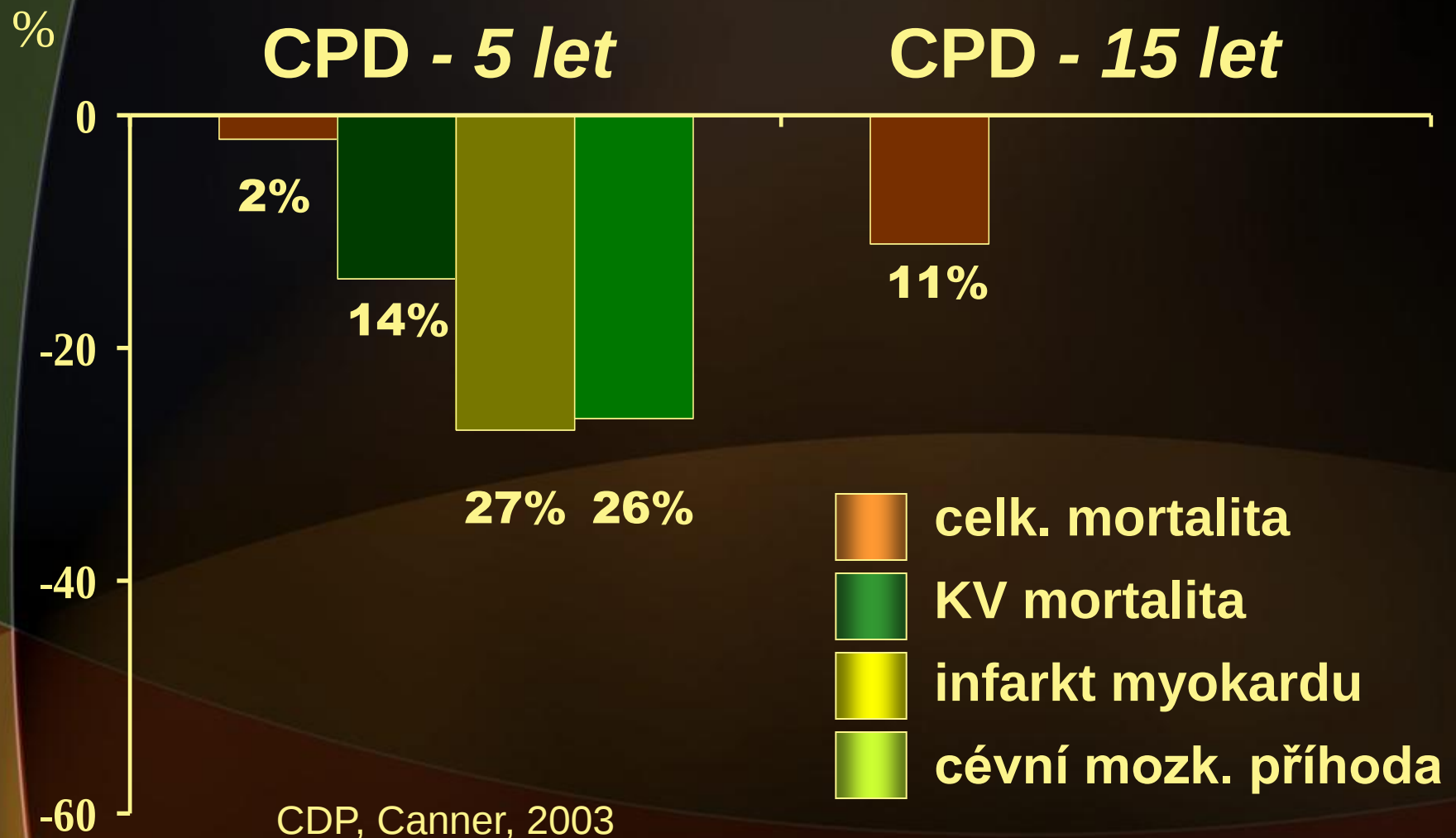


**fenofibrát + statin versus statin
(studie ACCORD, n-5 500, T2DM, 5 let)**

Kombinační léčba - souhrn

- meta-analýza 102 studií s kombin. léčbou
- *statinu s fibráty*
- *statinu s niacinem*
- *statinu s ω -3 MK*
- *statinu s ezetimibem*
- *statinu s pryskyřicemi*
- ani pro jednu skupinu, ani pro celek nebyl doložen příznivý dopad kombinace proti monoterapii statinem na zlepšení prognózy
- ☐ mortality či morbidity (Sharma M, Ann Int Med, 2009)

NIACIN - pokles mortality/morbidity (sek. prevence)



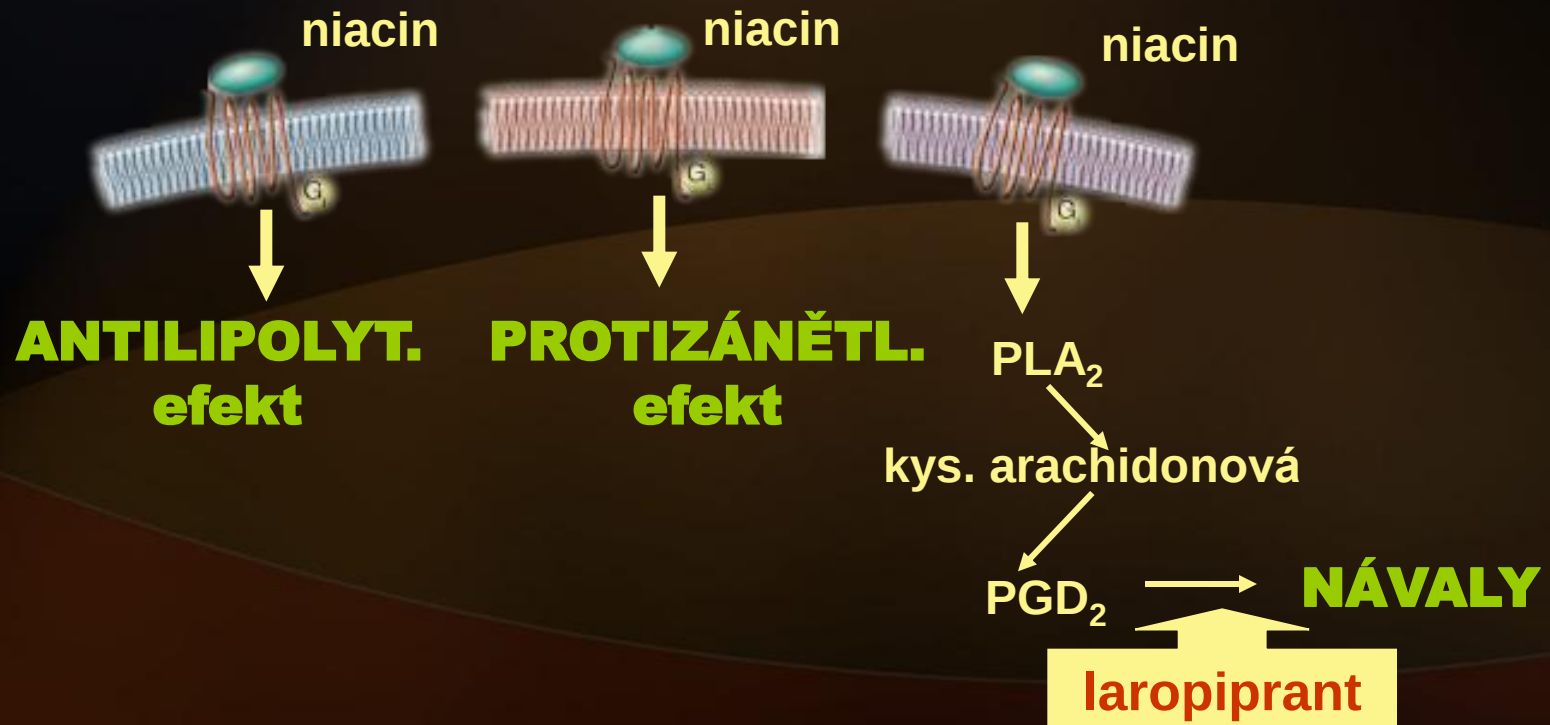
Niacin* v kombinaci s blokátorem prostaglandinových rec. *laropiprantem

- zvýšení tolerance – pokles výskytu návalů

adipocyty

imunitní
systém

Langerhansovy
bb. epidermis



U jaké podskupiny nemocných může být fenofibrát ($\pm$ statin) přínosem?

studie (lék)	velké KV příhody - celá kohorta	podskupina	velké KV příhody v podskupině
FIELD (fenofibrát)	-11% (NS) KV+ ☐ o 19% (NS)	☐ TG $\geq$ 2,3 mmol/l ☐ HDL-C $\leq$ 0,9 mmol/l	-27% (NS)
ACCORD (fenofibrát + statin)	-8% (NS) KV+ ☐ o 14% (NS)	☐ TG $\geq$ 2,3 mmol/l ☐ HDL-C $\leq$ 0,9 mmol/l	-31% (NS)

U nemocných s ☐ TG a ☐ HDL-C může fenofibrát ($\pm$ statin) snižovat mortalitu/morbiditu, doklady však chybí!!!

Inhibice ADP receptorů

*klopidogrel
tiklopidin
prasugrel*

bioaktivace
CYP

aktivní
metabolit

*ticagrelor
elinogrel
cangrelor*

