



Co je nového v léčbě hypercholesterolemie?

Vladimír Soška^{1,2,3}, Ondřej Kyselák¹

¹Oddělení klinické biochemie, ICRC – oddělení kardiovaskulárních chorob, FN u sv. Anny v Brně

²Katedra laboratorních metod, LF MU Brno

³II. interní klinika, LF MU Brno

Základními léčivy ke snížení LDL-cholesterolu jsou statiny: ty mají nejvíce důkazů o tom, že snižují jak LDL-cholesterol, tak i četnost kardiovaskulárních příhod a mortalitu. Lékem druhé volby ke snížení LDL-cholesterolu (do kombinace se statiny) je ezetimib. V letošním roce byla publikována studie IMPROVE-IT která prokázala, že přidání ezetimibu ke statinu má i klinický dopad – pokles kardiovaskulárních příhod. Zcela novou skupinou hypolipidemik jsou PCSK9-inhibitory, z nichž první dva jsou již schváleny evropskou lékovou agenturou ke klinickému použití.

Klíčová slova: hypercholesterolemie, LDL-cholesterol, statiny, ezetimib, PCSK9-inhibitory.

New options in the treatment of hypercholesterolaemia

Statins are the key drugs for LDL-cholesterol lowering: they have a lot of evidences that they decrease not only cholesterol, but also cardiovascular events and mortality. Second-line choice for lowering LDL-cholesterol is ezetimibe, which is intended to combination with statins. This year were published results of IMPROVE-IT study which showed that addition of ezetimibe to statin has also clinical benefit – decrease of cardiovascular events. New lipid-lowering drugs are PCSK9-inhibitors, first two of which were already approved for clinical use.

Key words: hypercholesterolemia, LDL-cholesterol, statins, ezetimibe, PCSK9-inhibitors.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

vladimir.soska@fnusa.cz

Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno

Převzato z Interní Med. 2016; 18(1): 6–8



Úvod

Zvýšená hladina LDL-cholesterolu je jedním z hlavních rizikových faktorů pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění, především ischemické choroby srdeční. Snižování hladiny LDL-cholesterolu pak je jedním z nejúčinnějších způsobů, jak toto riziko snižovat. Základními léčivy ke snížení LDL-cholesterolu jsou dnes statiny: je prokázáno, že snížením LDL-cholesterolu pomocí statinů o 1 mmol/l se sníží riziko kardiovaskulární příhody o 20–25 % (1, 2). Dalším lékem ke snížení LDL-cholesterolu je ezetimib, který je určen především do kombinace ke statinům (3). A co je v léčbě hypercholesterolemie nového? V roce 2015 jsou předmětem odborných článků a diskuzí na toto téma 2 oblasti: 1. nové informace o ezetimibu; 2. léčiva ze zcela nové skupiny hypolipidemik (PCSK9-inhibitory), schválená Evropskou lékovou agenturou.

Ezetimib a jeho vliv na klinické příhody

Ačkoliv ezetimib používáme ke snížení LDL-cholesterolu již řadu let, do roku 2015 stále chyběl důkaz pro to, že jeho přidání ke statinu ovlivní také výskyt kardiovaskulárních příhod. V loňském roce byly konečně publikovány výsledky studie IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) (4). Tato studie dala odpověď na otázku, zda přidání ezetimibu ke statinu sníží nejen LDL-cholesterol, ale i kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Do studie bylo zařazeno celkem 18 134 pacientů do 10 dnů po akutním koronárním syndromu, starších 50 let, jejichž LDL-cholesterol byl mezi 1,3–3,2 mmol/l. Podrobnosti o designu celé studie lze nalézt v příslušné literatuře (5). Všichni byli léčeni 40 mg simvastatinu, k tomu polovina dostala 10 mg ezetimibu, druhá polovina placebo. Kombinací simvastatinu s ezeti-

mibem se snížil LDL-cholesterol na 1,4 mmol/l, při kombinaci simvastatinu s placebem bylo dosaženo LDL-cholesterolu 1,8 mmol/l. Ve větvi léčené kombinací simvastatinu s ezetimibem se snížil počet kardiovaskulárních příhod o 6,4 % (HR 0,936, CI 0,89, 0,99) ve srovnání s větví léčenou monoterapií 40 mg simvastatinu, rozdíl mezi oběma skupinami byl statisticky významný ($p < 0,016$). Přidáním ezetimibu se nezvýšil počet nežádoucích příhod. Studie IMPROVE-IT tedy prokázala, že u pacientů v sekundární prevenci vede i další snížení LDL-cholesterolu pod 1,8 mmol/l „nestatinovým hypolipidemikem“ ke zlepšení jejich prognózy.

Při analýze podskupin pacientů se pak mimo jiné ukázalo, že z přidání ezetimibu k simvastatinu měli větší profit diabetici než nediabetici, rozdíl mezi oběma podskupinami byl statisticky významný ($p = 0,023$). Na kongresu Evropské kardiologické společnosti v Londýně na přelomu srpna a září 2015 pak byly prezentovány výsledky subanalýzy, zaměřené právě na nemocné s diabetes mellitus (www.escardio.org/ESC2015).

Ve studii bylo 27 % diabetiků, ti měli již na počátku studie nižší LDL-cholesterol, HDL-cholesterol a vyšší triglyceridy než nediabetici (Tab. 1). Přidání ezetimibu k simvastatinu vedlo u diabetiků k statisticky významně většímu aditivnímu snížení LDL-cholesterolu než u nediabetiků (Tab. 2). U nemocných s diabetes mellitus léčených kombinací simvastatin + ezetimib se snížil výskyt kardiovaskulárních příhod o 14 % (HR 0,86; CI 0,87; 0,94), ve skupině pacientů bez diabetu se přidáním ezetimibu k simvastatinu snížil počet klinických příhod o 2 % (HR 0,98; CI 0,91; 1,04); rozdíl mezi diabetiky a nediabetiky byl statisticky významný ($p = 0,023$) (Tab. 3). Výsledky této subanalýzy tedy prokazují, že z přidání ezetimibu ke statinu u nemocných v sekundární prevenci profitují více nemocní s diabetes mellitus. Jaká jsou možná vysvětlení této skutečnosti?

Tab. 1. Studie IMPROVE-IT: krevní lipidy před zahájením hypolipidemické terapie

	Diabetes mellitus (N = 4,933 osob)	Bez diabetu (N = 13,202 osob)	p
LDL-cholesterol	2,3 mmol/l	2,5 mmol/l	< 0,001*
HDL-cholesterol	1,0 mmol/l	1,1 mmol/l	< 0,001*
Triglyceridy	1,5 mmol/l	1,3 mmol/l	< 0,001*

Legenda: * – statisticky významný rozdíl

Tab. 2. Studie IMPROVE-IT: rozdíly v hladině krevních lipidů u diabetiků a nedietiků při léčbě kombinací simvastatin 40 mg + ezetimib 10 mg

	Diabetes mellitus (N = 4,933 osob)	Bez diabetu (N = 13,202 osob)	p
LDL-cholesterol	-0,43 mmol/l	-0,37 mmol/l	0,03*
HDL-cholesterol	+0,01 mmol/l	+0,01 mmol/l	0,30
Triglyceridy	-0,13 mmol/l	-0,09 mmol/l	0,59

Legenda: * – statisticky významný rozdíl; Adjustováno na placebo

- a) Diabetici ve studii IMPROVE-IT byli ve vyšším výchozím riziku než pacienti bez diabetu.
- b) U diabetiků vedlo přidání ezetimibu k většímu snížení LDL-cholesterolu než u nedietiků.

Ostatně i výsledky některých jiných studií prokázaly, že ezetimib snižuje koncentraci LDL-cholesterolu více u diabetiků než u osob bez diabetu (6) a že ezetimib může příznivě ovlivňovat diabetickou dyslipidemii a zkracovat postprandiální hyperlipidemii (7, 8).

PCSK9-inhibitory

PCSK9 je zkratka pro protein (resp. enzym) s názvem „proprotein konvertáza subtilisin-kexin typ 9“, který je přítomen v celé řadě tkání, především pak v játrech. Je secernován do krve a má zásadní vliv na rychlost odstraňování částic LDL, nesoucích LDL-cholesterol, z krevního oběhu.

Mechanismus eliminace LDL-částic z krve a fyziologická úloha PCSK9: za fyziologických okolností je většina částic LDL z krve eliminována v játrech: částice LDL jsou navázány na tzv. LDL-receptor na povrchu hepatocytů a celý tento komplex je internalizován. LDL-částice je poté degradována v lysozomech, zatímco LDL-receptor se vrací na povrch buňky, kde váže další LDL-částici (obr. 1). Pokud se ale na LDL-receptor na povrchu hepatocytu naváže také PCSK9, je takto „označený“ komplex po internalizaci degradován v lysozomech jako celek – je degradována nejen částice LDL, ale i LDL-receptor. PCSK9 tedy snižuje počet funkčních LDL-receptorů na povrchu hepatocytů a tím zpomaluje eliminaci částic LDL z krve (9). Od poznání tohoto mechanismu byl již krok ke snaze nějakým způsobem zablokovat činnost PCSK9 a eliminaci LDL-částic z krve tak urychlit, což by snížilo hladinu LDL-cholesterolu.

Inhibice funkce PCSK9: Inhibici PCSK9 lze docílit několika způsoby, z nichž nejslibnější se zatím jeví podávání monoklonálních protilátek proti cirkulujícímu PCSK9 v krvi. Protilátka se naváže na PCSK9 a zablokuje tím jeho funkci, takže LDL-receptory nejsou v lysozomech degradovány, jejich počet se zvýší a zrychlí se eliminace LDL-částic z krve. Tím se sníží hladina LDL-cholesterolu přibližně o 50 % (10–12). PCSK9-inhibitory navíc snižují (na rozdíl od statinů) až o 30 % i hladinu lipoproteinu(a), kterou zatím nedovedeme ovlivnit žádným dostupným hypolipidemikem (11, 13). Vliv PCSK9 inhibitorů na krevní lipidy je uveden v tabulce 4. Monoklonální protilátky

**Tab. 3.** Studie IMPROVE-IT: kardiovaskulární příhody

		HR (poměr rizik)	Placebo + simvastatin	Ezetimibe + simvastatin	p (DM ano × DM ne)
KV úmrtí	DM ne	1,03	5,3 %	5,3 %	0,57
	DM ano	0,96	11,2 %	11,7 %	
Infarkt myokardu	DM ne	0,93	12,7 %	12,0 %	0,028*
	DM ano	0,76	20,8 %	16,4 %	
Ischemická CMP	DM ne	0,91	3,4 %	3,2 %	0,031*
	DM ano	0,61	6,5 %	3,8 %	
Úmrtí na KV příhodu + IM + ischemická CMP	DM ne	0,96	17,7 %	17,0 %	0,016*
	DM ano	0,80	29,9 %	24,9 %	

Legenda: * – statisticky významný rozdíl; KV – kardiovaskulární; IM – infarkt myokardu; CMP – cévní mozková příhoda. Údaje jsou uvedeny v % osob s příhodou v průběhu studie v podskupinách pacientů s diabetem a bez diabetu.

proti PCSK-9 se podávají v podkožní injekci obvykle jednou za 2–4 týdny a jsou velmi dobře tolerovány.

Klinické studie s PCSK9-inhibitory

V současné době probíhají poslední fáze klinických zkoušek se třemi přípravky obsahujícími monoklonální protilátku proti PCSK9: alirokumab (Regeneron Pharmaceuticals and Sanofi), evolokumab (Amgen) a boko-cizumab (Pfizer). Podávají se většinou jako „on-top“ terapie pacientům, kteří již užívají statiny a u kterých se nedaří ani maximální tolerovanou dávkou statinů dosáhnout cílové hodnoty LDL-cholesterolu (14). Cílovou skupinou jsou proto především nemocní s familiární hypercholesterolemií (15, 16), dále pak nemocní s jinou příčinou hypercholesterolemie ve velmi

Tab. 4. Vliv PCSK9-inhibitorů na krevní lipidy a lipoproteiny (změna závisí na dávce a frekvenci podávání)

Parametr	Změna v %
Celkový cholesterol	-25 až -39 %
LDL-cholesterol	-40 až -66 %
HDL-cholesterol	+5 až +9 %
Triglyceridy	-8 až -20 %
Non-HDL-cholesterol	-37 až -56 %
Apolipoprotein B	-30 až -55 %
Lipoprotein(a)	-20 až -33 %



vysokém riziku a v monoterapii byly PCSK9-inhibitory podávány s úspěchem pacientům netolerujícím léčbu statiny (17–20). Podle předběžných výsledků PCSK9-inhibitory snižují již po prvním roce podávání i počty kardiovaskulárních příhod (21, 22) a léčba se jeví jako nejen velmi účinná, ale i bezpečná (16, 23). Podle metaanalýzy klinických studií s PCSK9-inhibitory, která zahrnuje přes 10 000 pacientů, se LDL-cholesterol snížil v průměru o 47 % a snížila se i kardiovaskulární a celková mortalita (23). Vliv na klinické příhody je však nutno brát jako předběžný výsledek, protože ukončené klinické studie neměly jako primární cíl kardiovaskulární klinické příhody. Jako nežádoucí účinky léčby jsou udávány infekty horních cest dýchacích, vzácně pak reakce v místě vpichu. V současné době již probíhají 4 studie fáze 3, které zahrnují více než 70 000 pacientů a které jsou cílené na klinické cíle – ovlivnění kardiovaskulární mortality a morbiditu (24).

Proces schvalování PCSK9-inhibitorů pro klinické použití:

Evropskou lékovou agenturou jsou již zaregistrovány a schváleny dvě monoklonální protilátky proti PCSK9: alirokumab (Praluent®) firem

Regeneron Pharmaceuticals a Sanofi a evolokumab (Repatha™) firmy Amgen (25, 26). Je proto předpoklad, že by mohly být dostupné pro klinické využití již na konci roku 2016, pokud bude do té doby nastavena jejich cena a úhrada.

Závěr

V posledních dvou desetiletích byly statiny jedinými dostupnými léky ke snížení LDL-cholesterolu, které měly nezpochybnitelné důkazy o tom, že snižují kardiovaskulární mortalitu a morbiditu. Statiny si své postavení nepochybně udrží i v dalších letech, rozšíří se ale možnosti pro léčbu kombinovanou nebo léčbu statin-intolerantních pacientů. Lékem druhé volby do kombinace se statiny zůstane ezetimib, který již prokázal také svůj účinek i na výskyt klinických příhod. Novými léky budou PCSK9-inhibitory, určené jako léky další volby pro vysoce rizikové pacienty, kteří nemohou dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu ani maximální dávkou statinů (nebo kombinací statin + ezetimib) nebo kteří žádný statin netolerují.

LITERATURA

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalraja N, 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.
2. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, 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.
3. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskiran MR, Wiklund O, 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.
4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*. 2015; 372(25): 2387–2397.
5. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *American heart journal*. 2008; 156(5): 826–832.
6. Leiter LA, Lundman P, da Silva PM, Drexel H, Junger C, Gitt AK, et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: results of the Dyslipidaemia International Study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2011; 28(11): 1343–1351.



7. Federici M. Effect of ezetimibe on cholesterol absorption and lipoprotein composition in diabetes and metabolic syndrome. *Atherosclerosis Supplements*. 2015; 17: 17–22.
8. Ruggerenti P, Cattaneo D, Rota S, Iliev I, Parvanova A, Diadei O, et al. Effects of combined ezetimibe and simvastatin therapy as compared with simvastatin alone in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Diabetes Care*. 2010; 33(9): 1954–1956.
9. Bergeron N, Phan BA, Ding Y, Fong A, Krauss RM. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibition: A New Therapeutic Mechanism for Reducing Cardiovascular Disease Risk. *Circulation*. 2015; 132(17): 1648–1666.
10. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, 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(2): 234–243.
11. Li C, Lin L, Zhang W, Zhou L, Wang H, Luo X, et al. Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association*. 2015; 4(6): e001937.
12. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015; 36(19): 1186–1194.
13. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(13): 1278–1288.
14. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2015.
15. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385(9965): 331–340.
16. Ling H, Burns TL, Hilleman DE. An update on the clinical development of proprotein convertase subtilisin kexin 9 inhibitors, novel therapeutic agents for lowering low-density lipoprotein cholesterol. *Cardiovascular therapeutics*. 2014; 32(2): 82–88.
17. Strokes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, 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(23): 2541–2548.
18. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lilestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *The New England journal of medicine*. 2014; 370(19): 1809–1819.
19. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311(18): 1870–1882.
20. Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015; 100(8): 3140–3148.
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2015; 372(16): 1500–1509.
22. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2015; 372(16): 1489–1499.
23. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2015; 163(1): 40–51.
24. Aronow WS. Treatment of Hypercholesterolemia in 2015. *American journal of therapeutics*. 2015.
25. Markham A. Alirocumab: First Global Approval. *Drugs*. 2015; 75(14): 1699–705.
26. Markham A. Evolocumab: First Global Approval. *Drugs*. 2015; 75(13): 1567–1573.